

**РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА
МИНИСТЕРСТВО
ЗА ОБРАЗОВАНИЕ И НАУКА**

**ЗАВРШЕН ИЗВЕШТАЈ
ЗА НАУЧНОИСТРАЖУВАЧКИ ПРОЕКТ
Образец ОБ-3**

ШИФРА НА ПРОЕКТОТ:	40221900/0
НАСЛОВ НА ПРОЕКТОТ:	Значење на Анти-окси ЛДЛ липидната пероксидација кај пациенти со ризик од кардиоваскуларни заболувања
ГЛАВЕН ИСТРАЖУВАЧ:	Проф. д-р Јорданка Димовска
ИНСТИТУЦИЈА:	Природно-математички факултет, Скопје
ТРАЕЊЕ НА ПРОЕКТОТ:	од: 01. 07. 2000 год. до: 30. 06. 2003 год.
БРОЈ НА ДОГОВОР:	10-1873/1 од 03. 11. 2000 год.
ИЗВЕШТАЈНА ГОДИНА:	2003
ДАТУМ НА ПОДНЕСУВАЊЕ НА ИЗВЕШТАЈОТ:	30. 09. 2003 год.

Овој образец се пополнува во 3 копии и се доставува до Министерството за образование и наука како составен дел на Елаборатот на завршниот извештај

**1. УЧЕСНИЦИ ВО РЕАЛИЗАЦИЈАТА НА ПРОЕКТОТ:
(Име и презиме, научно, наставно-научно звање, матична
институција)**

а) Главен истражувач

Проф. д-р Јорданка Димовска, Природно-математички
факултет, Скопје

б) Соработници - истражувачи

Проф. д-р Велимир Стојковски, Факултет за ветеринарна
медицина, Скопје

в) Соработници - млади истражувачи

д-р Татјана Рушковска, Воена болница, Скопје

2. ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО СОДРЖАНИ ВО ПРЕДЛОГ-ПРОЕКТОТ:

По консултирањето на обемна научна литература која ја третира проблематиката за влијанието на дислипидемијата врз појавата на коронарната артериска болест (КАБ) и на атеросклерозата воопшто, а која детално е изнесена во поглавјата 5. 1. и 5. 5. од овој завршен извештај, се наметнаа трите основни цели на научноистражувачкиот проект:

1. Да се одреди концентрацијата на автоантителата против оксидираните LDL честички (anti-oxLDL) во серумот на пациентите со КАБ кои се селектирани за реваскуларизација на миокардот и кај здравата популација од обата пола и да се процени дали anti-oxLDL е параметар кој е тесно поврзан со ова заболување.

2. Да се утврди дали терапијата со статини би условила и промена на концентрацијата на anti-oxLDL кај третираните пациенти.

3. Да се утврди евентуалното влијание на антиоксидантната терапија врз концентрациите на anti-oxLDL кај пациентите на хемодијализа.

Иако со предлог-проектот беше предвидено во дел од испитувањата да бидат вклучени пациенти заболени од Diabetes mellitus, со отворањето на Специјалната болница за кардиохирургија “Филип Втори” беше овозможено во студијата да бидат опфатени пациенти со напреднати атероматозни промени на коронарните артерии кои се селектирани за реваскуларизација на миокардот, што, со оглед на предметот на истражувањето, претставува многу посоодветна група.

3. ОЧЕКУВАНИ РЕЗУЛТАТИ ОД ИСТРАЖУВАЊЕТО СОДРЖАНИ ВО ПРЕДЛОГ - ПРОЕКТОТ:

Од ова истражување очекувавме да добиеме значајни резултати за вредноста на anti-oxLDL како еден дополнителен индикатор за степенот на атерогениот ризик, како и резултати за интензитетот на оксидативниот стрес кај пациентите со КАБ.

Особено сакаме да го нагласиме фактот дека во цитираната научна литература најдовме едно богатство од податоци за поволното делување на терапијата со статини кај пациентите со дислипидемија и атеросклероза, а од друга страна најдовме и податоци за зголемени серумски концентрации на anti-oxLDL кај пациенти со атеросклероза, меѓутоа никаде немаше податок за тоа како терпијата со некој од препаратите од групата на статините би влијаел врз anti-oxLDL. Токму затоа наша основна цел, и може да се каже, основен интерес во рамките на овој научноистражувачки проект беше да утврдиме дали и какво влијание би имала терапијата со ловастатин врз титарот на anti-oxLDL во серумските примероци од испитуваните пациенти.

4. ОСВРТ НА ОПРАВДАНОСТА НА ИСТРАЖУВАЊЕТО ВО ПОГЛЕД НА ПОСТИГНУВАЊЕТО НА ДЕФИНИРАНИТЕ ЦЕЛИ И ОЧЕКУВАНИТЕ РЕЗУЛТАТИ СОДРЖАНИ ВО ПРЕДЛОГ-ПРОЕКТОТ:

Со оглед на дефинираните цели и очекуваните резултати јасно е дека овој научноистражувачки проект има двојно значење, и тоа: фундаментално и апликативно, од каде произлегува и оправданоста за неговата реализација.

Фундаменталниот карактер на истражувањето произлегува од очекувањето на нови согледувања за автоантителата против оксидираните LDL честички како дополнителен маркер за степенот на атерогениот ризик, како и за влијанието на терапијата со ловастатин врз серумските концентрации на овој параметар.

Апликативниот карактер на проектот е резултат на можноста методите за одредување на anti-oxLDL и на серумските хидропероксиди успешно да се применуваат во клиничката пракса, со што ќе се овозможи рано идентификување на пациентите со изразито висок атероген ризик и интензивна липидна пероксидација и навремено превземање на соодветни терапевтски мерки.

5. ДЕТАЛЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА НАУЧНОИСТРАЖУВАЧКИОТ ПРОЕКТ:

5. 1. ВОВЕД

5. 1. 1. Поим за коронарна артериска болест

Коронарната артериска болест (КАБ) е една од најчестите причини за морбидитет и морталитет во современиот свет. Станува збор за мултифакторијално заболување при чие настанување своја улога имаат како генетските фактори, така и стилот на живеењето.

Според експертите од Американската Национална Програма за Холестерол (National Cholesterol Education Program, 2001 год.) со поимот КАБ се опфатени:

1. симптоматската исхемична срцева болест, вклучувајќи го и инфарктот на миокардот,
2. стабилната и нестабилната ангина,
3. исхемијата на миокардот демонстрирана со неинвазивно тестирање и
4. постоењето на претходно извршени интервенции врз коронарните артерии.

Причината за појава на КАБ лежи во постоењето на напреднати атероматозни промени на коронарните артерии, заболување познато како атеросклероза. Атеросклерозата не е карактеристична само за коронарните артерии туку може да се сретне и на ниво на каротидите и

феморалните артерии, како и воопшто кај скоро сите артериски крвни садови чиј надворешен дијаметар е поголем од 3 mm.

Во самиот почеток на нивното формирање атероматозните промени се идентификуваат преку липидите депонирани во субендотелниот простор во облик на масни ленти. За нив е карактеристично присуството на многубројни т.н. пенасти клетки, кои се преполни со липиди и кои потекнуваат од циркулирачките моноцити. Во процесот на формирањето на пенастите клетки се вклучени повеќе комплексни механизми, како што се различните пореметувањата на метаболизмот на липопротеините, задржувањето на липопротеините во субендотелниот простор, нивната модификација и инфламаторниот одговор. Понатаму, масните ленти еволуираат во фиброзни плочи кај кои централниот дел, кој е богат со липиди, е прекриен со сврзно ткиво. Во крајната фаза се среќаваат нестабилни атероматозни плочи кои се подложни на руптура, што претставува причина за појавата на акутните коронарни синдроми како што се инфарктот на миокардот, нестабилната ангина и коронарната смрт (Fuster и сор., 1999 год.).

Првите атероматозни промени можат да се јават мошне рано во текот на животот, па од тука произлегува и важноста од постоење на широка кампања за промени во начинот на исхраната и стилот на живеењето која би ја опфатила и младата популација. Појавувајќи се уште во раното детство кај оние припадници на најмладата генерација кои имаат значителен вишок на килограми и кои многу малку се движат или пак имаат генетска предиспозиција, атероматозните промени константно напредуваат, така што кај повеќето лица со лоши прехранбени навики и седентарен животен стил, веќе во третата декада од животот можат да се сретнат напреднати атероматозни плочи. Токму заради мошне бавната прогресија, за ова заболување е карактеристична една долга пресимптоматска фаза (Davies и Woolf, 1993 год.).

5. 1. 2. Улога на липопротеините од крвната плазма во процесот на атерогенезата

Првите сознанија за учеството на липидите во процесот на атерогенезата потекнуваат од почетокот на минатиот век кога е утврдено дека атероматозните плочи, покрај другото, содржат и значителен процент на холестерол (Windaus, 1910 год., според Esterbauer и сор., 1992 год.). Теоретски, овој холестерол би можел да биде создаден и локално, бидејќи сите клетки, со исклучок на еритроцитите, имаат способност да го синтетизираат истиот. Но во текот на годините што следувале направени се бројни истражувања кои овозможиле да се идентификуваат дел од липопротенските фракции од крвната плазма како одговорни за настанувањето и прогресијата на атероматозните промени, што доведе до објаснување на дел од механизмите на атерогенезата.

Во крвната плазма се среќаваат следните липопротеински фракции:

1. VLDL (Very Low Density Lipoproteins) - липопротеини со многу ниска густина, кои се богати со триацилглицероли и кои ги транспортираат истите од црниот дроб до мускулите и масното ткиво. Покрај тоа што во најголем процент содржат триацилглицероли, VLDL честичките содржат и холестерол, и тоа околу 10-15% од вкупниот серумски холестерол. Од аполипипротеините тука се среќаваат apoB-100, аполипипротеините од групата C и apoE.

2. LDL (Low Density Lipoproteins) - липопротеини со ниска густина, кои се богати со холестерол, долго се задржуваат во циркулацијата и кои во најголема мерка се одговорни за процесот на атерогенезата. Тие содржат 60-70% од вкупниот холестерол кој се среќава во циркулацијата, а од аполипипротеините тие го содржат apoB-100.

3. HDL (High Density Lipoproteins) - липопротеини со висока густина, кои го транспортираат вишокот на холестерол до црниот дроб, каде тој се метаболизира, па поради тоа имаат заштитно, антиатерогено дејство. Во нивниот состав влегува околу 20-30% од вкупниот серумски

холестерол, а од аполипопротеините тука главно се среќаваат apoAI и apoAII.

Во крвната плазма се среќаваат исто така и хиломикроните, и тоа веднаш после оброците, како и IDL (Intermediate Density Lipoproteins) - липопротеини со средна густина, како преоден метаболички облик помеѓу VLDL и LDL. Подолгото задржување на овие две липопротеински фракции во циркулацијата и нивното присуство во плазмата 12-14 h по последниот оброк, кога всушност и се одредува липидниот статус, претставува патолошка појава.

5. 1. 2. а) Улога на вкупниот и на LDL-холестеролот во процесот на атерогенезата

Бројни експериментални студии докажале дека високите серумски концентрации на вкупниот и на LDL-холестеролот во крвната плазма претставуваат директна причина за појавата и напредувањето на атероматозните промени, како кај оние експериментални животни кај кои хиперхолестеролемијата е предизвикана преку исхраната богата со холестерол и заситени масни киселини, така и кај оние кај кои станува збор за генетски дефект, како што се WHHL (Watanabe Heritable Hyperlipidemic) зајациите (Armstrong и Heistad, 1990 год.).

Резултатите од веќе класичните истражувања на Brown и Goldstein (1986 год.) недвосмислено докажаа дека пациентите со фамилијарна хиперхолестеролемија, кај кои поради значително намалениот број на клеточните LDL-рецептори или пак поради нивното целосно отсуство се среќаваат високи серумски концентрации на вкупниот и на LDL-холестеролот, мошне рано заболуваат од КАБ, често пати и со фатален исход.

Епидемиолошките истражувања со кои беа опфатени различни популации, исто така, ги посочија како атерогени високите концентрации на вкупниот и на LDL-холестеролот. Постојат податоци дека само кај оние популации кои одржуваат мошне ниски концентрации на вкупниот (под 3.9 mmol/l) и на LDL-холестеролот (под

2.6 mmol/l) КАБ скоро и да не е присутна, како и тоа дека секоја концентрација на LDL-холестеролот над 2.6 mmol/l е всушност атерогена (People's Republic of China..., 1992 год.; Law и Wald, 1994 год.).

Особено атерогени се малите и густе LDL честички кои се присутни во циркулацијата кај оние пациенти кои имаат високи серумски концентрации на триацилглицеролите и низок HDL-холестерол, т.е. претставуваат дел од т.н. атерогена липидна тријада. За нив е карактеристично тоа што процентуално се побогати со холестерол и се поподложни на оксидација во однос на LDL честичките со нормална големина и густина (Gardner и сор., 1996 год.).

5. 1. 2. б) Улога на триацилглицеролите во процесот на атерогенезата

Иако уште со постарите епидемиолошки студии е утврдено постоењето на позитивна поврзаност помеѓу серумските концентрации на триацилглицеролите и инциденцата на КАБ, сепак раните мултиваријантни анализи не ги идентификувале истите како независен фактор на ризик (Hulley и сор., 1980 год.). Ова најверојатно е резултат на постоењето на бројни, меѓусебно тесно поврзани фактори кои корелираат со зголемените концентрации на триацилглицеролите, како што се прекумерната тежина, физичката неактивност, и дијабетесот. Меѓутоа, резултатите од мета-анализите кои неодамна беа објавени (Assmann и сор., 1998 год.) покажаа дека триацилглицеролите се всушност независен фактор на ризик, што сугерира дека некои од липопротеините кои се богати со триацилглицероли се всушност атерогени. Истражувањата покажале дека помеѓу липопротеините богати со триацилглицероли најзначајна улога во процесот на атерогенезата имаат липопротеинските ремнанти. Тука спаѓаат малите VLDL честички и IDL фракцијата, обете со значително високи концентрации на холестерол кои имаат својства слични на LDL (Krauss, 1998 год.).

Како резултат на сите овие истражувања, а со цел што порано да се идентификуваат сите пациенти со зголемен ризик за појава на КАБ, експертите од Американската Национална Програма за Холестерол (National Cholesterol Education Program, 2001 год.) ја намалија вредноста на горанта граница на нормалата за триацилглицеролите од 2.3 mmol/l (National Cholesterol Education Program, 1994 год.) на 1.7 mmol/l.

5. 1. 2. в) NonHDL-холестеролот како фактор на ризик за појавата на КАБ

Поради високиот коефициент на корелација помеѓу VLDL-холестеролот и атерогените липопротеински ремнанти, се покажало практично тој да се сумира со LDL-холестеролот и на тој начин да се пресмета таканаречениот nonHDL-холестерол, а со цел да се зголеми степенот на предвидување на атерогениот ризик кај пациенти со високи серумски концентрации на триацилглицеролите, но најмногу до 5.7 mmol/l. Пресметувањето на nonHDL-холестеролот е мошне едноставно и неговата вредност се добива кога од вкупниот холестерол ќе се одземе концентрацијата на HDL-холестеролот. Овој параметар има мошне големо значење поради тоа што се однесува на сите липопротеини кои го содржат атерогениот аполипопротеин В и покажува висок степен на корелација со него (Abate и сор., 1993 год.).

По анализата на податоците од бројни студии, Frost и Navel во 1998 година ја предложија пошироката употреба на nonHDL-холестеролот во клиничката пракса како еден од факторите за проценка на степенот на ризик за појава на КАБ. Сличен став имаат и Cui и сор. (2001 год.) кои утврдиле дека степенот на коронарната смртност е многу потесно поврзан со nonHDL-холестеролот отколку со LDL-холестеролот.

5. 1. 2. г) HDL-холестеролот како негативен фактор на ризик

Податоците од епидемиолошките студии покажуваат дека ниските серумски концентрации на HDL-холестеролот се мошне тесно поврзани со зголемениот ризик за појава на КАБ (Wilson и сор., 1998 год.), додека високиот HDL-холестерол е асоциран со намален атероген ризик. Поради тоа, при проценувањето на вкупната коронарна загрозеност, високата концентрација на холестеролот во оваа липопротеинска фракција допушта отстранување на еден нелипиден фактор на ризик, па следствено, HDL-холестеролот во концентрација над 1.55 mmol/l се означува како негативен фактор на ризик.

Иако поврзаноста помеѓу ниските концентрации на HDL-холестеролот и зголемената инциденца на КАБ е недвосмислено утврдена, сепак за современата наука се јасни само дел од механизмите кои доведуваат до тоа. Така, со *in vitro* студии е утврдено дека HDL овозможува ефлукс на холестеролот од пенастите клетки (Tall, 1998 год.), а утврдени се и антиоксидантните и антиинфламаторните својства на оваа липопротеинска фракција кои делуваат антиатерогено (Navab и сор., 2000 год., а, б). Сепак, додека некои генетски форми на дефицит на HDL се поврзани со зголемен ризик за појава на КАБ (Miller и сор., 1998 год.), со други тоа не е случај (Takata и сор., 1995 год.). Овие резултати наведуваат на заклучокот дека само некои субфракции од HDL имаат антиатерогено дејство.

За серумските концентрации на HDL-холестеролот е карактеристично тоа што покажуваат висок негативен коефициент на корелација со другите атерогени фактори на ризик. Така кај повеќето пациенти нискиот HDL-холестерол е тесно поврзан со високите серумски концентрации на триацилглицеролите и липопротеинските ремнанти (Schaefer и сор., 1994 год.), како и со присуството на малите и густе LDL честички (Austin и сор., 2000 год.). Исто така низок HDL-холестерол се среќава и кај пациентите со резистенција кон инсулинот и останатите метаболички фактори на ризик кои се асоцирани со оваа

состојба (Reaven, 1995 год.). Сето ова наведува на заклучокот дека HDL-холестеролот не би можел да се смета како независен фактор на ризик за појавата на КАБ, што пак од своја страна не го намалува значењето на одредувањето на овој параметар во клиничката пракса. Напротив, проспективните студии вообичаено докажуваат дека HDL-холестеролот е липиден фактор на ризик со највисок степен на корелација со појавата на КАБ (Assman и сор., 1996 год.). Овие резултати, како и потребата од што порана идентификација на пациентите со висок ризик, го условија зголемувањето на долната граница на нормалните вредности за HDL-холестеролот на 1.04 mmol/l (National Cholesterol Education Program, 2001 год.).

5. 1. 3. Нелипидни фактори на ризик за појава на КАБ

Покрај веќе споменатите, постојат и други, таканаречени нелипидни фактори на ризик за појава на КАБ. Тие можат да се поделат во две групи:

1. нелипидни фактори на ризик кои не можат да се модифицираат и
2. нелипидни фактори на ризик врз кои може да се делува.

Во првата група спаѓаат: возраста, машкиот пол и фамилијарната историја за прерана појава на КАБ. Нивното присуство ја нагласува потребата од поинтензивно делување врз липидните и врз променливите нелипидни фактори на ризик.

Резултатите од Фрамингамската студија (Wilson и сор., 1998 год.) покажале дека со стареењето расте и ризикот за појава на КАБ, како кај мажите така и кај жените, а причината за тоа најверојатно лежи во константната прогресија на атероматозните промени на коронарните артерии. Меѓутоа, порастот на ризикот кај мажите станува клинички сигнификантен околу 45-тата година, додека кај жените во времето на менопаузата, при што за секоја одредена возраст мажите имаат поголем степен на ризик за појава на КАБ отколку жените. За современата наука причината за оваа полова разлика не е доволно

јасна. Што се однесува пак до позитивната фамилијарна историја за прерана КАБ, повеќе студии потврдиле дека таа претставува независен фактор на ризик (Li и сор., 2000 год.). Ризикот е дотолку поголем доколку заболените членови од семејството се помлади, како и доколку е поголем бројот на заболените сродници од првата наследна линија.

Во втората група од нелипидните фактори на ризик спаѓаат: хипертензијата, шеќерната болест, пушењето, прекумерната тежина, физичката неактивност и атерогениот начин на исхрана.

Покачениот крвен притисок е тесно поврзан со зголемениот ризик за појава на КАБ кај обата пола, независно од возраста (van den Hoogen, 2000 год.). Поновите истражувањата покажале дека ризикот за појава на КАБ е зголемен и кај пациентите со гранично покачени вредности на крвниот притисок, и тоа дури и ако систолниот притисок се движи од 130-139 mmHg или пак дијастолниот е од 85-89 mmHg (Vasan и сор., 2001 год.).

Ризикот за појава на КАБ е значително зголемен кај пациентите кои боледуваат од Diabetes mellitus, независно од тоа дали се работи за IDDM или NIDDM (Bierman, 1992 год.). Уште повеќе, степенот на смртност кај дијабетичарите заболени од КАБ после првиот инфаркт е значително повисок во однос на пациентите кај кои КАБ е присутна, но не боледуваат од Diabetes mellitus (Miettinen и сор., 1998 год.). Зголемениот ризик е резултат исклучиво на хипергликемијата и е независен од дислипидемијата и прекумерната тежина кои многу често се присутни кај оваа група пациенти и кои претставуваат дополнителни фактори на ризик. Во последно време расте и бројот на податоците во литературата кои говорат дека степенот на ризик за појава на акутни коронарни синдроми кај пациентите заболени од Diabetes mellitus е речиси ист како и кај пациентите со веќе дијагностицирана КАБ (Haffner и сор., 1998 год.), па поради тоа целните вредности на LDL-холестеролот за пациентите со Diabetes mellitus се изедначени со оние за пациентите со КАБ.

Што се однесува до пушењето, тоа уште од поодамна е идентификувано како фактор на ризик за појавата на КАБ. Во САД и Западна Европа веќе подолго време се спроведува широка кампања за превенција и откажување од пушењето, а резултатите од неа веќе се евидентни.

Зголемената телесна маса е фактор на ризик кој е тесно поврзан со физичката неактивност и неправилната исхрана, како и со претходно споменатите фактори на ризик како што се дислипидемијата, хипертензијата и шеќерната болест. Многу е тешко прецизно да се процени дали една индивидуа има нормална телесна маса или пак нејзината телесна маса е благо покачена над нормалните вредности, поради тоа што различните индивидуи се разликуваат по својата конституција и првенствено по застапеноста на мускулната маса. Имајќи ја предвид несовршеноста на формулата за неговото пресметување, сепак во клиничката пракса мошне често се користи индексот на телесната маса (BMI-body mass index) како параметар за идентификација на пациентите со зголемена или намалена телесна маса. Се смета дека жените со BMI од 19.1-25.8 kg/m² и мажите со BMI од 20.7-26.4 kg/m² имаат нормална телесна маса (National Institutes of Health, 1998 год.). Несовршеноста на оваа формула е можно донекаде да се надмине преку идентификација на пациентите со абдоминална здебеленост, поради тоа што е познато дека ризикот за појава на КАБ е зголемен кај мажите кај кои обемот на половината е поголем од 102 cm како и кај жените кај кои овој обем е поголем од 88 cm.

Достигнувањето и одржувањето на нормална телесна маса со помош на зголемена физичка активност и рационална исхрана во голема мерка го намалува ризикот од појава на КАБ и доведува до подобрување на општата здравствена состојба (Krauss и сор., 2000 год.).

5. 1. 4. Новооткриени, неконвенционални фактори на ризик

Бројните студии докажале дека претходно споменатите фактори на ризик се силно поврзани со појавата на КАБ, па поради тоа често пати во литературата се означуваат како конвенционални фактори на ризик. Меѓутоа, најновите истражувања докажале дека постојат и други, т.н. неконвенционални фактори на ризик, кои го одредуваат степенот на влијанието на конвенционалните фактори врз апсолутниот ризик за појава на КАБ. Во последно време неконвенционалните фактори интензивно се истражуваат, со цел во иднина да се овозможи што порана идентификација на пациентите со особено висок ризик, а заради што понавремен и поинтензивен третман на истите.

Во групата на неконвенционални фактори на ризик спаѓаат: липопротеинот (а), хомоцистеинот, тромбогените и инфламаторните фактори, како и метаболичкиот синдром.

5. 1. 4. а) Липопротеин (а)

Липопротеинот (а) [Lp(a)] е генетски детерминиран липопротеин чиј липиден состав е сличен како кај LDL честичките. Неговата специфичност доаѓа од таму што во рамките на оваа липопротеинска честичка се среќава аполипопротеинот (а) кој е ковалентно поврзан со аполипопротеинот В-100. Аполипопротеинот (а) е гликопротеин за кого е карактеристична изразитата структурна сличност со плазминогенот, протеин кој учествува во хемостатските процеси.

Серумските концентрации на Lp(a) широко варираат и тоа од немерливи вредности, па сè до концентрации над 150 mg/dl. Во циркулацијата можат да се сретнат неколку форми на Lp(a), што е резултат на полиморфизмот на аполипопротеинот (а). Ваквиот полиморфизам е контролиран од страна на неколкуте алели на генот одговорен за синтезата на овој аполипопротеин (Scanu, 1992 год.).

Поради неговата специфична структура, се смета дека Lp(a) истовремено има и атерогено и тромбогено дејство. Бројните студии ја докажале поврзаноста помеѓу КАБ и зголемените концентрации на Lp(a) (Craig и сор., 1998 год.). Уште повеќе, доколку покачената концентрација на Lp(a) е присутна истовремено со зголемена концентрација на LDL-холестеролот, тогаш тие два фактора делуваат синергистички врз ризикот за појава на КАБ, без оглед на полот на пациентот.

Сепак, треба да се нагласи и фактот дека, поради исклучивата генетска детерминираност на овој параметар, фреквенцијата на неговите покачени вредности не е толку висока како што е тоа случај со конвенционалните фактори на ризик. Исто така, што се однесува до намалувањето на неговите високи концентрации, овој параметар е прилично резистентен. Статините речиси не влијаат врз него, додека никотинската киселина делува само умерено.

Мошне ограничувачки делува и методата за одредување на Lp(a), која не е широко достапна, а се наметнува и потребата од нејзино стандардизирање (Craig и сор., 1998 год.). И покрај сето ова одредувањето на концентрацијата на Lp(a) е високо индицирано кај одредени групи пациенти со исклучително висок ризик. На пример, кај пациенти со фамилијарна историја за прерана КАБ кај кои не се присутни конвенционалните фактори на ризик, детектирањето на високата концентрација на Lp(a) ќе го подигне степенот на ризик на повисоко ниво, а со тоа и целната вредност на LDL-холестеролот ќе биде поставена пониско (Marcovina и сор., 1999 год.).

5. 1. 4. б) Хомоцистеин

Позитивната корелација помеѓу високите серумски концентрации на хомоцистеинот и зголемениот ризик за појавата на КАБ е утврдена од страна на повеќе автори (Refsum и сор., 1998 год.; Giles и сор., 2000 год.), меѓутоа механизмите кои ја условуваат оваа поврзаност се сè уште предмет на бројни истражувања. Високите серумски

концентрации на хомоцистеинот не се толку вообичаена појава кај пациентите со КАБ како што е тоа случај со конвенционалните фактори на ризик. Сепак, одредувањето на овој параметар, слично како Lp(a), е сосема оправдано кај помлади пациенти со фамилијарна историја за прерана КАБ. За разлика од Lp(a), високите концентрации на хомоцистеинот можат успешно да се третираат и тоа со додавање на фолна киселина и на витамините B₆ и B₁₂ во исхраната (Malinow и сор., 1999 год.). Програмата за збогатување на хранливите продукти со фолна киселина која се спроведува во САД веќе ги дава првите резултати. Имено, средната концентрација на хомоцистеинот кај американската популација е веќе сигнификантно намалена (Jacques и сор., 1999 год.).

5. 1. 4. в) Тромбогени фактори

Тромбозата има особено значење во рамките на акутните коронарни синдроми, вклучувајќи го и инфарктот на миокардот (Fuster, 1994 год.). Во овој процес се вклучени како тромбоцитите, така и факторите на коагулација. Познато е дека терапијата со ниски дози на аспирин, исто како и останатите антикоагуланси, ја намалува агрегацијата на тромбоцитите а со тоа и степенот на ризик (Hennekens и сор., 1997 год.).

Зголемен ризик за појава на КАБ е утврден и кај пациентите со високи плазматични концентрации на фибриногенот (Kannel, 1997 год.). Интересно е тоа што неговите ниски концентрации се поврзани со понизок степен на ризик, дури и кај хиперхолестеролемичните пациенти.

Со зголемениот ризик за појавата на КАБ се поврзани и останатите хемостатски фактори, како што се:

1. активираниот фактор VII,
2. плазминоген активатор инхибиторот-1,
3. ткивниот плазминоген активатор,
4. von Willebrand факторот,

5. факторот V Leiden,
6. протеинот С и
7. антитромбинот III.

5. 1. 4. г) Инфламаторни фактори

Најновите истражувања докажале дека во процесот на атерогенезата, меѓу другото се вклучени и инфламаторните фактори (Koenig и сор., 1999 год.). Како најсигурен показател за степенот на хроничните инфламаторни процеси со низок интензитет се смета тестот за одредување на С-реактивниот протеин (CRP) кој има висока сензитивност и кој со голема точност одредува ниски серумски концентрации на овој протеин.

Истражувањата на Трасу и сор. (1997 год.) покажале дека пушењето, кое предизвикува артериска инфламација и претставува предиспозиција за појава на акутни коронарни синдроми, е тесно поврзано со зголемените серумски концентрации на CRP. Поради тоа што постојат цврсти докази дека инфламаторните процеси во рамките на атеромарозните плочи го зголемуваат ризикот за нивната руптура, се смета дека зголемените концентрации на CRP се знак за присуство на нестабилни атероматозни плочи.

Во последно време како фактор на ризик за појавата на КАБ се идентификуваат и хроничните инфекции предизвикани од *Chlamidia pneumoniae*, *Cytomegalovirus* и *Chelicobacter pylori*.

5. 1. 4. д) Метаболички синдром (Синдром X)

Метаболичкиот синдром, или како што уште се нарекува синдром X, за прв пат е дефиниран од страна на Reaven (1988 год.), како комплексен фактор на ризик за појава на КАБ во чија што основа се наоѓа резистенцијата кон инсулинот и компензаторната хиперинсулинемија. Врз неговата појава влијаат како генетската предиспозиција, така и надворешните фактори како што се

прекумерната тежина и физичката неактивност. Голем број од претходно споменатите фактори на ризик се јавуваат во рамките на овој синдром, и тоа:

1. хипертензијата,
2. зголемената серумска концентрација на триацилглицеролите,
3. намалената серумска концентрација на HDL-холестеролот,
4. присуството на мали и густы LDL честички,
5. абдоминалната дебелина,
6. протромбинската состојба,
7. проинфламаторната состојба, како и
8. намалената толеранција кон глюкозата.

Во клиничката пракса метаболичкиот синдром се идентификува доколку се присутни три или повеќе од следните фактори:

1. абдоминална дебелина,
2. концентрација на серумските триацилглицероли повисока од 1.7 mmol/l,
3. HDL-холестерол понизок од 1.00 mmol/l за мажи и 1.30 mmol/l за жени,
4. крвен притисок повисок од 130/85 mmHg и
5. концентрација на глюкозата од 6.1-6.9 mmol/l.

Останатите компоненти кои се карактеристични за овој синдром како што се резистенцијата кон инсулинот, проинфламаторната и протромбинската состојба по правило не се одредуваат во рамките на рутинската клиничка проценка.

Што се однесува до третманот на овие пациенти, најсигурен и најефективен начин да се намали резистенцијата кон инсулинот е редукцијата на прекумерната телесна маса и зголемувањето на физичката активност (Dengel и сор., 1998 год.). Понатаму, кај пациентите со силно изразена дислипидемија се препорачува употреба на хиполипемичи, кај оние со хипертензија употреба на антихипертензиви, како и третман на протромбинската состојба со аспирин.

5. 1. 5. Клиничка проценка на степенот на ризик

Првиот чекор при проценувањето на степенот на ризик кај секоја индивидуа поодделно е одредувањето на комплетниот липиден статус, што подразбира одредување на вкупниот холестерол, триацилглицеролите, HDL-холестеролот и LDL-холестеролот и тоа најмалку 9-12 h по последниот оброк. На овој начин липидниот статус треба да се одредува барем еднаш на секои 5 години кај секое лице постаро од 20 години, дури и доколку станува збор за нормолипидемичен пациент кај кого не е присутен ниту еден од нелипидните фактори на ризик.

Експертите од Американската Национална Програма за Холестерол (National Cholesterol Education Program, 2001 год.) ги класифицирале концентрациите на параметрите кои го дефинираат липидниот статус на следниот начин:

1. LDL-холестерол:

- а) оптимални вредности <2.6 mmol/l
- б) благо покачени вредности 2.6-3.4 mmol/l
- в) гранично покачени вредности 3.4-4.1 mmol/l
- г) високи вредности 4.1-4.9 mmol/l
- д) многу високи вредности >4.9 mmol/l

2. Вкупен холестерол:

- а) посакувани вредности <5.2 mmol/l
- б) гранично покачени вредности 5.2-6.2 mmol/l
- в) високи вредности >6.2 mmol/l

3. HDL-холестерол:

- а) ниски вредности <1.04 mmol/l
- б) високи вредности >1.55 mmol/l

4. Триацилглицероли:

- а) посакувани вредности <1.7 mmol/l
- б) гранично покачени вредности 1.7-2.3 mmol/l
- в) високи вредности 2.3-5.7 mmol/l
- г) многу високи вредности >5.7 mmol/l

Според оваа експертска група примарна цел на терапијата за нормализирање на липидниот статус е достигнувањето на целната вредност на LDL-холестеролот, која е различна за трите групи пациенти со различен степен на ризик.

Во првата група спаѓаат пациентите со највисок степен на ризик, а тоа се оние кај кои е веќе дијагностицирана КАБ или некој од еквивалентите на ова заболување, како што се: симптоматската каротидна артериска болест, заболувањето на периферните артерии, анеуризмот на абдоминалната аорта и/или шеќерната болест. За овие пациенти се поставени најниски целни вредности на LDL-холестеролот.

За сите останати пациенти треба да се утврди колку од подолу наведените фактори на ризик се присутни:

1. пушење,
2. хипертензија (крвен притисок $\geq 140/90$ mmHg) или земање на антихипертензивни,
3. низок HDL-холестерол (< 1.04 mmol/l),
4. фамилијарна историја за прерана КАБ (КАБ кај машки сродник од прв ред под 55 години старост или кај женски сродник од прв ред под 65 години старост),
5. возраст (за мажи над 45 години, а за жени над 55 години).

Концентрациите на HDL-холестеролот над 1.55 mmol/l се сметаат како негативен фактор на ризик, па поради тоа тие отстрануваат еден од претходно споменатите фактори.

Доколку пациентот има само еден или пак нема ниту еден од наброените фактори, во тој случај тој се класифицира во третата група која има најнизок степен на ризик и за која се дозволени највисоки целни вредности на LDL-холестеролот.

За пациентите кои имаат два или повеќе фактори на ризик се пристапува кон пресметување на веројатноста за појава на КАБ во следните 10 години и тоа според алгоритмот кој се базира врз податоците од Фрамингамската студија и кој е прикажан во рамките на апендикс број 1 и број 2.

Фрамингамскиот алгоритам е прифатен и од страна на Европското Кардиоваскуларно Здружение (Wood и сор., 1998 год.), како и од страна на Американската Организација за Срце (Grundy и сор., 1999 год.). Сепак, треба да се нагласи дека постојат и други слични алгоритми за проценка на степенот на ризик (Cullen и сор., 1998 год.), како и тоа дека и самиот Фрамингамски алгоритам во претходните години бил предмет на извесни корекции. Од ова може да се заклучи дека проценката на степенот на ризик не е статична категорија и дека во иднина во ваквите алгоритми би можеле да бидат земени предвид и дел од денес неконвенционалните фактори на ризик.

Доколку ризикот за појава на КАБ во следните 10 години е повисок од 20%, во тој случај пациентот се класифицира во првата група, додека пациентите со ризик $\leq 20\%$ се класифицираат во втората група. Целните вредности на LDL-холестеролот како и концентрациите на овој параметар кои индицираат примена на терапевтските мерки за промена на стилот на живеењето или терапија со медикаменти се прикажани во табелата број 1.

Табела број 1. Концентрации на LDL-холестеролот со децизивно значење кај трите ризични групи.

категорија на ризик	целна вредност на LDL-холестеролот	вредности на LDL-холестеролот кои индицираат терапевтски мерки за промена на стилот на живот	вредности на LDL-холестеролот кои индицираат медикаментозна терапија
КАБ или еквивалент на КАБ или 10-год. ризик>20%	<2.6 mmol/l	≥ 2.6 mmol/l	≥ 3.4 mmol/l (од 2.6-3.4 mmol/l употребата на медикаменти зависи од клиничката проценка)
2+ фактори на ризик (10-год. ризик $\leq 20\%$)	<3.4 mmol/l	≥ 3.4 mmol/l	10-год. ризик од 10-20% ≥ 3.4 mmol/l 10-год. ризик <10% ≥ 4.1 mmol/l
0-1 фактори на ризик	<4.1 mmol/l	≥ 4.1 mmol/l	≥ 4.9 mmol/l

Терапевтските мерки за промена на стилот на живеењето се состојат од:

1. Диета;

а) калориите кои потекнуваат од масните богати со заситени масни киселини да сочинуваат помалку од 7% од вкупно внесените калории,

б) дневното внесување на холестеролот со исхраната да не биде поголемо од 200 mg,

в) да се зголеми внесувањето на пектински материи со исхраната на 10-20 g дневно,

г) да се внесуваат барем 2 g дневно растителни стероли,

2. Постигнување и одржување на нормална телесна маса;

3. Зголемување на физичката активност.

По постигнувањето на целните вредности на LDL-холестеролот, како секундарна цел на терапијата е поставен третманот на метаболичкиот синдром, за што повеќе беше кажано при разгледувањето на неконвенционалните фактори на ризик.

5. 1. 6. Третирање на дислипидемиите со медикаменти

Повеќето автори се сложуваат дека кај пациентите од првата ризична група, доколку се дислипидемични, веднаш по поставувањето на дијагнозата треба да се почне со медикаментозна терапија која би се спроведувала паралелно со терапевтските мерки за промена на стилот на живеење. На пациентите од другите две групи најпрвин им се препорачува да се обидат да го нормализираат својот липиден статус само со промена на стилот на живеењето. Доколку по три месеци нема значаен напредок и не се постигнат целните вредности, во тој случај и на овие пациенти им се препорачува употреба на некој од медикаментите за нормализација на липидниот статус.

Сите до денес познати хиполипемии можат да се класифицираат во четири групи:

1. статини,
2. фибрати,
3. изменувачи на жолчни киселини и
4. никотинска киселина.

Во рамките на нашето истражување беа опфатени само оние пациенти кои примаа ловастатин, па токму затоа ќе се задржиме само на препаратите од групата на статините.

Во клиничката пракса статините за прв пат почнале да се користат кон крајот на осумдесетите години од минатиот век, многу бргу по случајното откритие на нивниот ефект врз липидите во 1976 година (Endo и сор., 1976 год.; Endo, 1992 год.). Во почетокот биле произведувани од фунгални метаболити, но денес се добиваат и по синтетички пат. Во моментот се употребуваат 5 вида статини и тоа:

1. ловастатин,
2. правастатин,
3. симвастатин,
4. флувастатин и
5. аторвастатин.

Ловастатинот и правастатинот се природни продукти од фунгално потекло, симвастатинот е полусинтетски производ, додека флувастатинот е првиот синтетски статин. Најнов препарат од оваа група е аторвастатинот кој е високо пречистен синтетски статин. До неодамна се користеше и високо пречистениот синтетски препарат церивастатин, кој во август 2001 година беше повлечен од употреба.

На пазарот во Македонија во моментот се достапни следните статини:

1. ловастатин, под комерцијалното име Артеин,
2. симвастатин, под комерцијалните имиња Вазилип и Зокор и
3. флувастатин, под комерцијалното име Лескол.

Статините се орални препарати кои вршат супресија на биосинтезата на холестеролот преку конкуритивната инхибиција на активноста на ензимот HMG-CoA редуктаза во црниот дроб. Овој ензим ја катализира реакцијата на конверзија на HMG-CoA (3-хидрокси-3-

метилглутарил коензим А) во мевалонат, кој пак од своја страна претставува прекурсор во синтезата на сите стероли, вклучувајќи го и холестеролот. Инхибицијата на биосинтезата на холестеролот доведува до зголемување на бројот на LDL рецепторите во црниот дроб, а со тоа и до зголемување на клиренсот на LDL честичките од плазмата. Исто така статините влијаат и врз намалувањето на продукцијата на VLDL во црниот дроб, како и врз зголемениот катаболизам на VLDL ремнантите (Farnier и Davignon, 1998 год.). Поради тоа што дејството на статините е изразено на самиот почеток од процесот на биосинтезата на холестеролот, спречено е натрупувањето на штетни меѓупродукти со стероидна структура во организмот.

Позитивните ефекти од употребата на статините се докажани со бројни студии во примарната и секундарната превенција. Во примарната превенција се опфаќаат пациенти без КАБ кај кои терапијата со статин има за цел да ја спречи појавата на ова заболување. Секундарната превенција пак ги опфаќа оние пациенти кај кои е дијагностицирана КАБ или некој од нејзините еквиваленти. Кај нив статините се даваат со цел да се спречи понатамошната прогресија на атероматозните плочи и со тоа да се намали веројатноста за појава на можните компликации. Овие студии покажале дека статините предизвикуваат намалување на LDL-холестеролот и до 60% од почетните вредности, иако намалувањето од 20-25% се регистрира кај најголемиот број пациенти (Nawrocki и сор., 1995 год.). Сигнификантната редукција на LDL-холестеролот е следена со паралелно намалување на концентрациите на вкупниот холестерол, триацилглицеролите и аполипопротеинот В, како и со умерено зголемување на HDL-холестеролот и аполипопротеинот А1. Не е утврдено менување на концентрациите на Lp(a) како резултат на дејството на статините (Larsen и Illingworth, 1994 год.). Намалувањето на триацилглицеролите е покарактеристично за најновите препарати од оваа група и е резултат на нивното силно хипохолестеролемично делување, при што се стимулира и клиренсот на VLDL честичките кои се богати со триацилглицероли (Bakker-Arkema и сор., 1996 год.).

Една од најзначајните студии во примарната превенција е студијата Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS) која обезбеди силен доказ за користа од примањето на статините кај здравата популација мажи постари од 45 години и жени постари од 55 години. Студијата опфатила над 6500 испитаници чии вредности на вкупниот холестерол се движеле од 4.7-6.8 mmol/l, на LDL-холестеролот од 3.4-4.9 mmol/l, додека HDL-холестеролот бил понизок од 1.17 mmol/l кај мажите и понизок од 1.22 mmol/l кај жените, а триацилглицеролите биле под 3.5 mmol/l. Испитаниците примале 20-40 mg дневно ловастатин или плацебо во тек на 5 години, при што било утврдено дека во групата која примала ловастатин инциденцата на акутните коронарни синдроми била за 37% пониска во однос на испитаниците кои примале плацебо (Downs и сор., 1998 год.).

Една од првите поголеми студии во секундарната превенција е Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), која опфатила 4444 пациенти со примарна хиперхолестеролемија и КАБ. Тие примале 20-40 mg симвастатин дневно или плацебо во тек на 5 години. Резултатите од студијата покажале дека кај пациентите кои примале симвастатин вкупниот холестерол опаднал за 25%, LDL-холестеролот за 35%, а триацилглицеролите за 10%, додека HDL-холестеролот се покачил за 8%. Исто така кај пациентите кои примале симвастатин вкупната смртност била за 30% пониска во однос на оние кои примале плацебо, додека ризикот за појава на акутни коронарни синдроми бил помал за 34% (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994 год.).

Слични резултати се добиени и од студијата CARE (Cholesterol And Recurrent Events) која опфатила над 4000 пациенти со КАБ кај кои средната вредност на LDL-холестеролот била 3.6 mmol/l. Студијата траела 5 години за кое време пациентите примале правастатин (40 mg дневно) или плацебо. Кај пациентите кои примале правастатин LDL-холестеролот опаднал за 28%, вкупниот холестерол за 20%, а инциденцата на појава на фатален инфаркт на миокардот била за 37% пониска во однос на пациентите кои примале плацебо. Резултатите од оваа студија покажале дека концентрациите на LDL-холестеролот од

3.0-4.5 mmol/l се сè уште превисоки за пациентите со КАБ, па поради тоа во ваквите случаи третманот со статини е неопходен (Sacks и сор., 1996 год.).

Паралелно со силното дејство на статините врз нормализацијата на липидниот статус, кое се манифестира само по десетина дена, утврдено е и нивното делување врз запирањето на прогресијата на атероматозните плочи како и врз делумната регресија на истите, се разбира по еден подолг период од започнувањето на терапијата. Ваквиот ефект е најверојатно директна последица од нивното дејство врз плазматичните липиди, затоа што сличен ефект е забележан и кај испитаници кај кои липидниот статус бил нормализиран само со помош на диета и физичка активност (Watts, 1994 год.).

Покрај претходно наведените, статините имаат и некои други антиатерогени ефекти за што постојат бројни податоци во литературата. Така, резултатите објавени од страна на повеќе истражувачи (Treasure и сор., 1995 год.; Egashira и сор., 1994 год.; O'Driscoll и сор., 1997 год.) недвосмислено говорат дека терапијата со статини влијае врз подобрувањето на функцијата на ендотелот кај пациентите со КАБ. Тие го намалуваат степенот на вазоконстрикција на коронарните артерии, што доведува до редукција на исхемијата на миокардот, а со тоа и до подобрување на прогнозата кај овие болни (van Boven и сор., 1996 год.).

Најновите истражувања (Lacoste и сор., 1995 год.; Bevilacqua и сор., 1997 год.) докажале дека статините ја намалуваат активноста на тромбоцитите и ја интензивираат фибринолизата, со што делуваат инхибиторно врз процесот на тромбогенеза. Статините исто така делуваат и врз мазните мускулни клетки од сидот на артериските крвни садови спречувајќи ја нивната пролиферација и на тој начин директно инхибирајќи го самиот атероген процес (Negre-Aminou и сор., 1997 год.).

Што се однесува до несаканите ефекти кои се резултат на примањето на овие препарати, најчести се гастроинтестиналните тегоби, главоболката и мускулните грчеви. Тие се благи и преодни, а се јавуваат само кај 1.0-4.8% од пациентите. Кај 0.5-1.0% од пациентите

се јавува замор, несоница, сушење на устата и пореметување на осетот за вкус. Мошне ретко се јавуваат несакани ефекти како што се: хепатит, холестазна жолтица, анорексија и анксиозност, додека вистинскиот синдром на хиперсензитивност е исклучително редок.

Еден од посериозните несакани ефекти на статините е секако нивната хепатотоксичност која се манифестира преку зголемување на активноста на трансаминазите во серумот кај дел од пациентите. Резултатите од студијата EXCEL (Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin) покажале дека во текот на 48-неделниот третман сигнификантно покачување на трансаминазите се јавило само кај 0.1% од пациентите кои примале 20 mg дневно ловастатин, кај 0.9% од оние кои примале 40 mg и кај 1.5% од оние кои примале 80 mg (Dujovne и сор., 1991 год.). Зголемувањето на активноста на трансаминазите е секогаш асимптоматско и исчезнува веднаш по прекинувањето на терапијата. Се смета дека терапијата не треба да се прекине доколку покачените трансаминази се во рамките на вредностите кои се три пати повисоки од горната референтна граница. Поради нивната хепатотоксичност, потребно е особено да се внимава при употребата на статините кај пациенти кои во анамнезата имаат податоци за болести на црниот дроб или алкохолизам. Нивната употреба е контраиндицирана кај активна болест на црниот дроб или кај пациенти кај кои постои зголемена активност на трансаминазите од непознати причини.

Од сите несакани дејства поврзани со употребата на статините најсериозна е појавата на миопатија, која, доколку не се открие навреме, може да напредува до рабдомиолиза, миоглобинурија и бубрежно затајување. Станува збор за компликација која поради својата сериозност бара внимателно следење на пациентите кои примаат статини. Hsu и соработниците во 1995 година утврдиле дека инциденцата на благо покачување на серумската активност на СК која се јавува паралелно со симптоми на мијалгија, многу малку се разликува помеѓу пациентите кои примаат некој од статините и оние кои примаат плацебо. Зголемувањето пак на активноста на СК за

повеќе од 10 пати над горната референтна граница, што е карактеристика за миопатијата, се јавува исклучително ретко. Особено е важно да се знае дека истовремената терапија со макролидни антибиотици, азолски антимиотици, фибрати, никотинска киселина во дози кои делуваат хиполипемично и имunosупресивниот препарат циклоспорин значително го зголемува ризикот за појава на миопатија кај пациентите кои примаат статини (Hamilton-Craig, 2001 год.). Големiot број на пријавени случаи на миопатија, од кои дел и со фатален исход, кои беа резултат на истовремената примена на церивастатинот и гемфиброзилот, беше една од основните причини за повлекувањето на церивастатинот од употреба. За да се намали ризикот од оваа компликација потребно е да им се укаже на сите пациенти кои примаат статини на потребата од неодожен контролен преглед доколку почувствуваат мускулна слабост, болки во мускулите или доколку забележат кафеаво обојување на урината. Кај оние пациенти кај кои ќе се дијагностицира миопатија потребно е веднаш да се прекине со употребата на статинот.

Кај пациентите со хронична бубрежна инсуфициенција употребата и дозирањето на статините треба да се спроведуваат особено претпазливо поради забавената елиминација на нивните метаболити преку урината.

Не е дозволено да им се даваат статини на жени во репродуктивниот период, освен доколку не се ефикасно заштитени од несакана бременост. Доколку пациентката забремени во текот на примањето на статинот, терапијата треба веднаш да се прекине. Исто така не е дозволена употреба на овие препарати кај доилки, деца и адолесценти.

5. 1. 7. Атеросклерозата како оксидативен процес

Во последниве петнаесетина години особено големо внимание му се посветува на проучувањето на процесот на оксидативната модификација на липопротеинските честички, процес за кој се смета дека ја зголемува нивната атерогеност (Steinberg и соп., 1989 год.). Врз основа на резултатите од бројните базични истражувања поставена е т.н. "оксидативна хипотеза" според која оксидативната модификација на LDL честичките, а веројатно и на другите атерогени липопротеини, е мошне важен, ако не и клучен процес во патогенезата на атероматозните промени на артериските крвни садови (Witztum, 1994 год.).

Оксидативната модификација на LDL честичките вообичаено започнува со откинување на водороден атом од некоја од молекулите на полинезаситените масни киселини, како резултат на дејството на одреден слободен радикал. При тоа се формираат липидни пероксил радикали, кои од своја страна можат да предизвикаат оксидација на соседните полинезаситени масни киселини. Во услови кога антиоксидантната одбрана е недоволна, процесот на липидната пероксидација продолжува во облик на верижна реакција (Reaven и Witztum, 1996 год.).

Иако реакцијата на липидната пероксидација најчесто започнува со дејството на слободните радикали врз полинезаситените масни киселини од површинските фосфолипиди, таа понатаму може да се прошири и врз липидите од центарот на липопротеинската честичка. При тоа, како продукти на оксидативниот процес се формираат бројни поларни молекули, како што се лизофосфатидилхолинот и оксидираните масни киселини и стероли. Всушност на овие поларни молекули им се припишуваат голем дел од негативните ефекти кои оксидираните LDL честички ги имаат врз сидот на артерискиот крвен сад. Во процесот на липидната пероксидација се создаваат исто така и високореактивни алдехиди како што се малондиалдехидот и 4-

хидроксиноненалот кои, врзувајќи се за лизинските остатоци од молекулата на ароВ, ја менуваат нејзината структура и својства.

Во *in vitro* услови оксидацијата на LDL честичките најчесто се врши преку нивна инкубација со бакарни јони (Esterbauer и сор., 1992 год.). Исто така *in vitro* е докажано дека сите клетки кои се присутни во артерискиот сид можат да предизвикаат оксидативна модификација на LDL (Reaven и Witztum, 1996 год.), но и дека додавањето на антиоксиданси во култура од ендотелни и мазни мускулни клетки ја намалува нивната способност за оксидирање на LDL честичките.

Механизмите кои доведуваат до оксидација на LDL *in vivo* сè уште не се доволно познати и претставуваат предмет на интензивни проучувања. Се смета дека во организмот овој процес најверојатно се одвива во рамките на бројни физиолошки и патолошки процеси во кои учествуваат ксантин оксидазата (Napoli и сор., 1991 год.), пероксинитритот (Patel и Darley-Usmar, 1996 год.), миелопероксидазата (Heinecke, 1997 год.) или 15-липоксигеназата (Benz и сор., 1995 год.). Исто така и зголеменото внесување на оксидирани липиди со исхраната може да биде причина за зголемена оксидабилност на LDL честичките (Staprans и сор., 1996 год.).

Поради присуството на бројни хидросолубилни антиоксиданси, оксидативната модификација на LDL честичките најверојатно не се одвива во крвната плазма, или барем не во значителен степен. Дури и доколку во циркулацијата би се сретнале значително оксидирани LDL честички тие најверојатно мошне бргу би биле елиминирани од страна на Купферовите клетки од црниот дроб. Оксидативната модификација на LDL најверојатно се одвива во субендотелниот простор и тоа во микродомени каде плазматичните и антиоксидансите од екстрацелуларната течност не се присутни. Сепак, во плазмата можат да се сретнат т.н. минимално оксидирани LDL честички кај кои постои сигнификантна оксидација на липидните компоненти и само незначителна модификација на молекулата на ароВ и за кои е карактеристично тоа што "scavenger" рецепторите не ги препознаваат (Berliner и сор., 1997 год.). Постои веројатност дека ваквата минимална

оксидација настанала за време на краткотрајниот престој на овие LDL честички во субендотелниот простор. Имено, повеќе од 85% од LDL честичките кои навлегуваат во артерискиот сид во одреден момент повторно ќе се вратат во циркулацијата. За минимално оксидираните LDL честички е карактеристично тоа што се многу поподложни на понатамошна оксидација при нивниот повторен престој во интимата.

Поларните продукти кои се формираат при оксидацијата на LDL честичките, дури и тогаш кога станува збор за минимален степен на оксидација, имаат бројни негативни ефекти врз соседните клетки од сидот на артерискиот крвен сад (Parthasarathy и сор., 1999 год.):

1. делуваат цитотоксично врз ендотелните клетки,
2. влијаат врз пролиферацијата на мазните мускулни клетки,
3. делуваат прокоагулантно,
4. го намалуваат степенот на релаксација на артерискиот крвен сад,
5. стимулираат создавање на автоантитела.

Значителната оксидација на LDL честичките во субендотелниот простор претставува стимулус за позитивна хемотакса на циркулирачките моноцити и нивна диференцијација во макрофаги кои, со помош на "scavenger" рецепторите ги интернализираат модифицираните LDL честички и се трансформираат во пенасти клетки. Акумулацијата на мошне големи количини оксидирани LDL честички доведува до иреверзибилно оштетување на макрофагите и клеточна смрт. При тоа се ослободуваат нерастворливи оксидирани липидни и протеински продукти кои учествуваат во формирањето на атероматозната плоча.

Резултатите од *in vitro* истражувањата на Sambrano и сор. (1994 год.) докажале дека макрофагните "scavenger" рецептори покрај тоа што ги интернализираат оксидираните LDL честички, можат да интернализираат и оксидирани еритроцити. Тоа зборува дека овие рецептори претставуваат дел од системот за отстранување на токсичните оксидирани продукти и дека формирањето на пенастите клетки е всушност заштитен механизам со кој се спречуваат бројните

негативни ефекти на оксидираните LDL честички врз сидот на артерискиот крвен сад.

Подложноста на оксидација на LDL честичките зависи од повеќе фактори, од кои еден дел се внатрешни, т.е. зависат од составот и структурата на самата LDL честичка, а останатите се надворешни.

Од внатрешните фактори најголемо прооксидантно значење има содржината на полинезаситените масни киселини кои се почетниот супстрат за реакцијата на липидна пероксидација. Оксидабилноста на LDL честичките зависи исто така и од нивната големина и густина. Имено, помалите и погусти LDL честички кои се дел од т. н. атерогена липидна тријада се многу поподложни на оксидативна модификација од оние со нормална големина и густина. Зголемениот степен на неензимско гликозилирање исто така ја зголемува подложноста на LDL честичките кон оксидација.

Дел од внатрешните фактори имаат антиоксидантна улога, а тоа во прв ред се однесува на содржината на витаминот Е. Во состав на LDL честичките влегува и коензимот Q10 кој исто така има антиоксидантно дејство, но за разлика од витаминот Е, неговата застапеност во рамките на LDL честичките е многу помала. Теоретски и присутниот β -каротен би требало да ја намалува оксидабилноста на LDL честичките, но експерименталните истражувања не го потврдиле ваквото негово дејство (Witztum, 1994 год.). Најефикасна антиоксидантна заштита на LDL фракцијата е постигната со помош на синтетскиот липофилен антиоксиданс пробукол.

Надворешните фактори кои влијаат врз оксидабилноста на LDL честичките се всушност условите кои владеат во циркулацијата и во артерискиот сид, а кои исто така можат да имаат прооксидантно и антиоксидантно делување. Покрај претходно споменатите фактори кои можат да ја иницираат оксидацијата на LDL, прооксидантно делува и самата дислипидемија, додека антиоксидантно делување имаат аскорбатот, албуминот, билирубинот, уратот и HDL честичките од крвната плазма, како и бројни други природни хидросолубилни антиоксиданси.

Во литературата постојат голем број податоци за тоа дека антиоксидансите условуваат намалување на оксидабилноста на LDL честичките, а со тоа и намалување на степенот на атерогенеза. Така, истражувањата извршени врз експериментални животни докажале дека моќниот липофилен антиоксиданс пробукол делува инхибиторно врз прогресијата на атероматозните плочи, при што е утврдено дека постои сигнификантна корелација помеѓу нивото на антиоксидантната заштита на LDL честичките и степенот на инхибиција на атерогенезата (Sasahara и сор., 1994 год.). Резултатите од истражувањата на Crawford и сор. (1998 год.) покажале дека слично антиатерогено дејство врз експерименталните животни има и комбинираната антиоксидантна терапија (вит. Е, вит. С и β -каротен), како и некои природни хидросолубилни полифеноли кои се среќаваат во одредени лековити билки (Wu и сор., 1998 год.).

Направени се и бројни епидемиолошки студии со цел да се утврди влијанието на антиоксидансите врз процесот на атерогенеза кај луѓето. Резултатите од истражувањето на Enstrom и сор. (1992 год.) кое опфатило над 10 000 испитаници, покажале дека витаминот С влијае врз намалувањето на смртноста од КАБ, како и врз намалувањето на општата смртност. Има и податоци за постоење на силна негативна корелација помеѓу серумските концентрации на витаминот Е и степенот на смртност од КАБ кај мажите од различни европски популации (Geu, 1990 год.), како и податоци за намален ризик од КАБ кај жените кои со исхраната примаат поголемо количество од овој витамин (Kushi и сор., 1996 год.).

Меѓутоа, дел од клиничките истражувања не дале толку цврсти докази за превентивното делување на антиоксидансите врз појавата на КАБ, а тоа особено се однесува за β -каротенот за кого ниту *in vitro* не е потврдено протективното, антиоксидантно делување врз LDL честичките (Hennekens и сор., 1996 год.). Поради тоа, и покрај бројните податоци за користа од антиоксидантната терапија, современата наука сè уште не е во можност да понуди прецизен одговор на прашањето кои

антиоксиданси и во која доза би делувале превентивно врз појавата на КАБ кај луѓето.

5. 1. 8. Автоантитела против оксидираните LDL честички (anti-oxLDL)

Хипотезата за автоимуниот карактер на атеросклерозата е мошне тесно поврзана со оксидативната хипотеза, поради централната улога на оксидираните LDL честички во активирањето и на целуларниот и на хуморалниот имунитет.

Веројатноста дека имуни механизми се вклучени во патогенезата на атеросклерозата за прв пат се споменува во 1970 година кога Beaumont го употребил терминот "автоимуна хиперлипемија" за да ги означат случаите на IgA гамопатии со anti-LDL активност кои биле асоцирани со хиперлипемија (Lopes-Virella и Virella, 1994 год.). Меѓутоа, поради фактот што овие почетни истражувања биле насочени само кон проучување на ретки моноклонални протеини, тие не го добиле заслуженото внимание.

Интересот за проучување на оваа проблематика значително се зголемил по објавувањето на резултатите од истражувањето на Fust и сор. (1978 год.), кои покажале дека пациентите со КАБ имаат сигнификантно покачени серумски концентрации на циркулирачките имуни комплекси. Неколку години подоцна е докажано дека во рамките на овие имуни комплекси, како антиген најчесто се среќава LDL (Szondy и сор., 1985 год.; Tertov и сор., 1990 год.). Понатамошните истражувања го докажале присуството на автоантителата против оксидираните LDL честички во циркулацијата, како и тоа дека тие претставуваат независен предиктор за прогресијата на каротидната атеросклероза (Salonen и сор., 1992 год.). Исто така, утврдено е присуството на овие автоантитела и во атероматозните лезии, и тоа како кај човекот, така и кај експерименталните животни (Yla-Herttuala и сор., 1994 год.).

И покрај публикувањето на сите овие резултати, изолацијата на автоантителата против оксидираните LDL честички (anti-oxLDL) е извршена дури во 1996 година од страна на Mironova и соработниците. Тие изолирале и пречистиле anti-oxLDL од хумани серумски примероци кои потекнувале и од здрави испитаници, но и од пациенти со различна патологија. Авторите утврдиле дека овие антитела се карактеризираат со различен афинитет кон оксидираните LDL честички, кој се движи од релативно низок до умерен. Тие исто така утврдиле дека anti-oxLDL претежно им припаѓаат на IgG₁ и IgG₃ субкласите, што им овозможува да индуцираат формирање на имуни комплекси со инфламаторни својства. Што се однесува пак до епитопите од молекулите на оксидираните LDL честички кои биваат препознаени од страна на anti-oxLDL, податоците за нив се прилично ограничени. Како позначајни кандидати за оваа функција се означуваат комплексите лизин-малондиалдехид и лизин-4-хидроксиноненал, кои се асоцирани со молекулата на ароВ, но не е исклучена и можноста од постоење и на други епитопи во рамките на оксидираните LDL честички (Wu и Wu, 1997 год.).

Во литературата постојат релативно малку податоци кои се однесуваат на одредувањето на anti-oxLDL во клиничките истражувања и сите тие се од понов датум.

Пионерските чекори во аплицирањето на ELISA методата за одредување на anti-oxLDL ги направиле Maggi и сор., кои во 1993 година утврдиле дека овој параметар претставува дополнителен фактор на ризик за појавата и прогресијата на атероматозните промени на крвните садови. Тие сметаат дека anti-oxLDL претставува корисен маркер за степенот на оксидацијата на LDL in vivo и докажале дека неговите концентрации се повисоки кај пациентите со каротидна атеросклероза (Maggi и сор., 1994 год.), како и кај оние со есенцијална хипертензија (Maggi и сор., 1995 год.) во однос на здравите испитаници. Со понатамошните истражувања е докажано дека anti-oxLDL претставуваат предиктор за појавата на инфаркт на миокардот кај 50-годишни мажи (Wu и сор., 1997 год.), како и за рестенозата после

перкутаната транслуминална коронарна ангиопластика (George и сор., 1999 год.).

Резултатите од поголем број клинички истражувања покажале дека anti-oxLDL се сигнификантно покачени кај пациентите со КАБ во однос на здравите испитаници (Maggi и сор., 1994 год.; Vui и сор., 1996 год.; Lehtimäki и сор., 1999 год.), но има и автори кои говорат за непостоење на ваква сигнификантна разлика помеѓу овие две групи (Virella и сор., 1993 год.; van de Vijver и сор., 1996 год.). Една од можните причини за овие спротивставени тврдења е непостоењето на стандардизирана метода за одредување на овој параметар (Craig и сор., 1999 год.).

Покачени концентрации на anti-oxLDL се среќаваат и кај пациенти со други заболувања, особено такви кај кои атерогениот ризик е зголемен, како што се лупусот (Craig и сор., 1994 год.), опструктивната апнеа при спиење (Saarelainen и сор., 1999 год.) и Behcet-овата болест (Orem и сор., 1999 год.), но и кај пациентите на хемодијализа (Bellazzi и сор., 1993 год.).

Во литературата се среќаваат и поединечни податоци за влијанието на гемфиброзилот (Hoogerbrugge и сор., 1998 год.) и на долготрајната LDL афереза (Turk и сор., 1999 год.) врз намалувањето на концентрациите на anti-oxLDL, но нема податоци за влијанието на терапијата со статини врз овој параметар. Токму затоа предмет на нашето проучување беше влијанието на статините врз концентрацијата на автоантителата против оксидираните LDL честички.

5. 1. 9. Липиден профил и оксидативен статус кај пациентите на хемодијализа

Покрај останатите компликации кои се резултат на бубрежната инсуфициенција, но и на самата постапка на хемодијализа, за хемодијализните болни се карактеристични исто така и атерогената дислипидемија како и неповолниот оксидативен статус. Поради тоа, КАБ е една од водечките причини за смртност кај оваа група болни.

Пореметувањето на липидниот статус кај пациентите на хемодијализа се манифестира главно со покачени серумски концентрации на триацилглицеролите, ниски вредности на холестеролот во заштитната HDL фракција (Tepic и сор., 1997 год.), како и со продолжено присуство на IDL во крвната плазма, што претставува независен фактор на ризик за појава на КАБ (Nishizawa и сор., 1999 год.). И покрај евидентната дислипидемија, употребата на хиполипемичи кај оваа група болни е ограничена, пред сè заради нарушената екскреција на нивните метаболити, па токму затоа во литературата многу ретко се среќаваат податоци за употребата на медикаменти за нормализирање на липидниот статус кај пациентите на хемодијализа.

Уште повеќе, атерогеноста на ваквиот липиден профил кај хемодијализните болни е потенцирана со интензивниот оксидативен стрес кој се јавува како резултат на самата уремија, хемоинкомпатибилноста на системот за хемодијализа, како и на губењето на антиоксидансите во текот на дијализата (Canaud и сор., 1999 год.). Инфламаторната состојба која е резултат на хемобиоинкомпатибилноста на дијализниот систем игра најзначајна улога во продукцијата на слободни радикали, со што значително се влошува прооксидантната состојба кај уремичните болни. Токму затоа авторите предлагаат две стратегии за превенција и/или намалување на оксидативниот стрес кај пациентите на хемодијализа и тоа:

1. подобрување на хеомпатибилноста на системот за хемодијализа и
2. ординирање антиоксидантна терапија на хемодијализните болни (Morena и сор., 2000 год.).

Во литературата постојат поголем број податоци за поволното влијание на антиоксидантната терапија кај пациентите на хемодијализа и тоа пред сè на витаминот Е, кој доведува до намалување на оксидабилноста на LDL честичките (Islam и сор., 2000 год.), инхибиција на активноста на 5-липоксигеназата (Maccarrone и сор., 2001 год.), благо намалување на концентрациите на TBARS (Galli и сор., 2001 год.) и

воопшто, до намалување на степенот на ризик кај хемодијализните болни со КАБ (Boaz и сор., 2000 год.). Во последно време се среќаваат и податоци за користење на хемодијализни мембрани обложени со витамин Е (Bonfont-Rousselot и сор., 2000 год.).

Имајќи ги предвид податоците од литературата за користа, па дури и неопходноста од антиоксидантен третман кај пациентите на хемодијализа, се решивме токму кај нив да ја примениме антиоксидантната терапија (500 mg витамин С и 100 mg витамин Е дневно) за да го утврдиме нејзиното влијание врз концентрациите на anti-oxLDL. Во литературата единствено беше најден податокот дека терапијата со 800 IU на ден витамин Е во рок од 12 недели не предизвикала промена на концентрациите на anti-oxLDL кај пациентите на хемодијализа (O'Byrne и сор., 2001 год.), но немаше податоци за влијанието на комбинираната антиоксидантна терапија (витамин С и Е) врз концентрациите на овие автоантитела.

На крај треба да се нагласи дека за проценка на оксидативниот статус се користат поголем број на методи, но нивната примена кај пациентите на хемодијализа е специфична. Имено, концентрациите на малондиалдехидот и 4-хидроксиноненалот се повисоки кај хемодијализните болни во однос на здравите испитаници, но опаѓаат во тек на хемодијализата, најверојатно поради пасивната дифузија низ дијализната мембрана, со што не можат да ја детектираат оксидацијата која се случува во текот на самата дијализа. Тоталниот антиоксидантен статус е неочекувано висок кај пациентите на хемодијализа и опаѓа во тек на дијализата, а неговите вредности се во тесна зависност од промените на концентрацијата на плазматичните урати, што бара мошне внимателна интерпретација на добиените резултати. Од тука, најпогоден параметар за проценка на степенот на оксидативниот стрес кај пациентите на хемодијализа е концентрацијата на липидните хидропероксиди, кои се значајно повисоки во однос на здравите испитаници и кои растат во тек на хемодијализата, со што ја детектираат и онаа оксидација која е резултат на самиот процес на дијализа (Gerardi и сор., 2002 год.).

Апендикс 1. Пресметување на 10-годишниот ризик за мажи

возраст (год.)	поени
20-34	-9
35-39	-4
40-44	0
45-49	3
50-54	6
55-59	8
60-64	10
65-69	11
70-74	12
75-79	13

тотален холестерол (mmol/l)	возраст (год.)				
	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
<4.1	0	0	0	0	0
4.1-5.2	4	3	2	1	0
5.3-6.2	7	5	3	1	0
6.3-7.2	9	6	4	2	1
≥7.3	11	8	5	3	1

систолен крвен притисок (mmHg)	нетретиран	третиран
<120	0	0
120-129	0	1
130-139	1	2
140-159	1	2
≥160	2	3

HDL-холест. (mmol/l)	поени
≥1.55	-1
1.29-1.54	0
1.04-1.28	1
<1.04	2

	возраст (год.)				
	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
непушач	0	0	0	0	0
пушач	8	5	3	1	1

поени	10-год. ризик (%)
<0	<1
0	1
1	1
2	1
3	1
4	1
5	2
6	2
7	3
8	4
9	5
10	6
11	8
12	10
13	12
14	16
15	20
16	25
≥17	≥30

10-год. ризик _____ %

Апендикс 2. Пресметување на 10-годишниот ризик за жени

возраст (год.)	поени
20-34	-7
35-39	-3
40-44	0
45-49	3
50-54	6
55-59	8
60-64	10
65-69	12
70-74	14
75-79	16

тотален холестерол (mmol/l)	возраст (год.)				
	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
<4.1	0	0	0	0	0
4.1-5.2	4	3	2	1	0
5.3-6.2	8	6	4	2	1
6.3-7.2	11	8	5	3	2
≥7.3	13	10	7	4	2

систолен крвен притисок (mmHg)	нетретиран	третиран
<120	0	0
120-129	1	3
130-139	2	4
140-159	3	5
≥160	4	6

HDL-холест. (mmol/l)	поени
≥1.55	-1
1.29-1.54	0
1.04-1.28	1
<1.04	2

	возраст (год.)				
	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
непушач	0	0	0	0	0
пушач	9	7	4	2	1

поени	10-год. ризик (%)
<9	<1
9	1
10	1
11	1
12	1
13	2
14	2
15	3
16	4
17	5
18	6
19	8
20	11
21	14
22	17
23	22
24	27
≥25	≥30

10-год. ризик _____ %

5. 2. ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ

5. 2. а) Пациенти

Во рамките на овој научноистражувачки проект беа вклучени вкупно 130 пациенти кои беа поделени во неколку групи, при што беа обработени вкупно 180 серумски примероци.

Во првиот дел од истражувањето, каде основната цел беше да се утврди дали зголемените серумски концентрации на anti-oxLDL се карактеристични за пациентите со КАБ, беа опфатени 40 пациенти селектирани за ревакуларизација на миокардот, од кои 20 мажи и 20 жени, како и 40 здрави испитаници (контролна група), од кои исто така 20 беа мажи, а 20 жени.

Пациентите со КАБ беа на возраст од 39 до 60 години, со стабилна општа здравствена состојба, а беа хоспитализирани во Воената Болница заради предоперативна подготовка за ревакуларизација на миокардот. Ниту еден од нив не примаше хиполипемии ниту пак антиоксидантна терапија.

Во контролната група беа опфатени испитаници на возраст од 35 до 60 години, непушачи, со BMI од 20.7-26.4 kg/m² за мажи и од 19.1-25.8 kg/m² за жени, физички активни, здрави, нормолипидемични и без фамилијарна историја за прерана КАБ. Ниту еден од испитаниците од контролната група не примаше антиоксидантна терапија.

Во вториот дел од истражувањето, каде основната цел беше да се утврди влијанието на статините врз серумските концентрации на anti-oxLDL, беа опфатени 30 пациенти со силно изразена примарна хиперхолестеролемија, кај кои со спроведувањето на терапевтските мерки за промена на стилот на живеење не беа постигнати целните вредности на LDL-холестеролот и на кои им беше препишана терапија со ловастатин. Од овие пациенти 15 беа мажи, а 15 жени. Крв за анализа беше земена непосредно пред започнувањето со терапијата и 6

недели подоцна, додека пациентите сè уште беа под терапија со ловастатин. Во овој дел од истражувањето беа вклучени само оние пациенти кај кои во периодот од најмалку еден месец пред започнувањето на терапијата со ловастатин, како и во тек на 6-неделниот период од примањето на истиот, немаше никакви промени во стандардната терапија, ниту пак имаше промени на општата здравствена состојба.

Во третиот дел од истражувањето, каде имавме за цел да го утврдиме влијанието на антиоксидантната терапија врз концентрацијата на anti-oxLDL, беа опфатени 20 пациенти од одделот за хемодијализа при Воената Болница, од кои 7 беа мажи, а 13 жени. На нив им беше препишана антиоксидантна терапија и тоа 500 mg дневно витамин C (Vitamin C 500, California fitness) како и 100 mg дневно витамин E (EVITOL пастили, произведени од KRKA, Словенија), во времетраење од 6 недели. Крв за анализа беше земена непосредно пред започнувањето на антиоксидантната терапија и 6 недели подоцна, додека пациентите сè уште беа под терапија. Крвта за анализа беше земена пред започнувањето на хемодијализата.

Од сите испитаници кои беа вклучени во оваа клиничка студија крв за анализа беше земена на гладно и тоа 12-14 h по вечерата. Серумските примероци беа поделени во неколку порции и добро затворени беа чувани на -70° C до изведувањето на анализите.

5. 2. 6) Методи

Во рамките на оваа студија беа одредувани следните биохемиски параметри:

1. автоантителата против оксидираните LDL честички (anti-oxLDL),
2. серумската концентрација на пероксидите,
3. тоталниот антиоксидантен статус,
4. вкупниот холестерол,
5. триацилглицеролите,

6. HDL-холестеролот,
7. LDL-холестеролот,
8. аполипопротеинот A1 (apoA1),
9. аполипопротеинот B (apoB) и
10. липопротеинот (a) [Lp(a)].

Серумските концентрации на anti-oxLDL беа одредувани со ELISA метода, а производител на китот oLAB е фирмата BIOMEDICA од Австрија. Оксидацијата на LDL честичките е извршена со помош на Cu^{2+} јони. Вака оксидираните LDL честички се нанесени на ELISA плочите како антиген. Автоантителата против оксидираните LDL честички, доколку се присутни во претходно разредениот серум, специфично се врзуваат со антигенот. После перењето се додава анти хумано IgG антитело конјугирано со пероксидаза, со кое се детектира присуството на IgG автоантителата против оксидираните LDL честички. Неврзаниот конјугат се отстранува со перење. Потоа се додава тетраметилбензидин (TMB), како нетоксичен хромоген супстрат. Реакцијата се стопира со разредена сулфурна киселина. Интензитетот на обојувањето е пропорционален со концентрацијата на anti-oxLDL во серумскиот примерок. Методата се стандардизира со помош на точно дефинирани концентрации на anti-oxLDL во серумски матрикс. Концентрацијата на IgG автоантителата против оксидираните LDL честички се изразува во mU/ml.

За одредување на степенот на липидната пероксидација како маркер за интензитетот на оксидативниот стрес го користевме китот OxyStat, произведен исто така од фирмата BIOMEDICA од Австрија, со кој всушност ја одредувавме концентрацијата на пероксидите во серумските примероци. За разлика од досега користената метода за одредување на степенот на липидната пероксидација преку одредување на концентрацијата на малондиалдехидот (MDA), кој всушност претставува деградационен продукт од процесот на липидната пероксидација, со оваа метода се одредува концентрацијата на липидните хидропероксиди кои исто така настануваат при липидната пероксидација, но не како деградациони продукти, туку нешто порано

од MDA во рамките на оваа верижна реакција. Концентрацијата на биолошките пероксиди се одредува преку нивната реакција со пероксидаза, после што следува обоена реакција со користење на TMB како супстрат. Реакцијата се стопира со разредена сулфурна киселина, а интензитетот на обојувањето е пропорционален со концентрацијата на пероксидите во серумскиот примерок. Методата се калибрира со водород пероксид, а резултатите се изразуваат во $\mu\text{mol/l}$.

Тоталниот антиоксидантен статус беше одредуван со помош на китот од фирмата RANDOX, Велика Британија. Методата се засновува врз инкубацијата на ABTS (2,2'-Azino-di-[3-ethylbenzthiazoline sulphonate]) со пероксидаза и водород пероксид, при што се формира обоен радикал катјон ABTS^{*+}. Антиоксидансите кои се присутни во испитуваниот примерок предизвикуваат супресија на оваа реакција и тоа пропорционално со нивната концентрација. Методата е стандардизирана со 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carboxylic acid, а резултатите се изразуваат во mmol/l . Во рамките на нашето истражување ние извршивме автоматизација на оваа метода, односно ја аплициравме на биохемискиот анализатор Autohumalyzer 900S.

Концентрациите на вкупниот холестерол беа одредувани со помош на автоматскиот биохемиски анализатор DIMENSION AR од фирмата DADE BEHRING со оригинални реагенси за истиот. Реакцијата започнува со хидролиза на естрите на холестеролот, катализирана од холестерол естеразата. Вака добиениот слободен холестерол, заедно со веќе постоечкиот слободен холестерол од примерокот, се оксидира во реакцијата катализирана од холестерол оксидаза, при што се формираат cholest-4-ene-3-one и водород пероксид. Во присуство на пероксидаза, водородниот пероксид се користи да го оксидира супстратот N,N-diethylanilin-HCL/4-aminoantipyrine, при што се создава хромофор кој ја апсорбира светлината на 540 nm. Мерењето се врши полихроматски (540, 452 и 700 nm), а се користи техника на завршна точка.

На истиот биохемиски анализатор и со оригинални реагенси беа одредувани и серумските концентрации на триацилглицеролите.

Методата се засновува врз инкубацијата на испитуваниот примерок со липаза, при што присутните триацилглицероли се хидролизират до глицерол и слободни масни киселини. Концентрацијата на ослободениот глицерол се одредува ензимски, со помош на глицерол дехидрогеназа и NAD^+ . Промената на апсорпцијата заради формирањето на NADH е пропорционална со концентрацијата на глицеролот, односно на триацилглицеролите. Мерењето се врши со бихроматска (340 и 383 nm) кинетичка техника.

Концентрацијата на холестеролот во HDL фракцијата ја одредуваме со помош на методата на преципитација. При тоа, LDL и VLDL селективно се преципитираат со помош на пуфериран фосфоволфрамов реагенс, $\text{pH}=5.7$. После центрифугирањето (20 минути на 5000 завртувања во минута и на температура од 4°C), HDL фракцијата останува во супернатантот, каде се одредува концентрацијата на холестеролот со истата метода со која се одредува и вкупниот холестерол во серумот.

За одредување на серумските концентрации на LDL-холестеролот користевме две методи и тоа: Фридвалдовата формула и директна метода. Со помош на Фридвалдовата формула концентрацијата на холестеролот во LDL фракцијата ја пресметувавме по претходно одредување на концентрациите на вкупниот холестерол, HDL-холестеролот и триацилглицеролите со стандардни методи. Доколку овие концентрации се изразени во mmol/l , Фридвалдовата формула гласи:

$$\text{LDL - хол. (mmol/l)} = \frac{\text{вкупен холестерол}}{2.18} - \text{HDL - хол.}$$

Формулата се засновува врз фактот дека вкупниот холестерол всушност претставува збир од холестеролот во HDL, LDL и VLDL фракциите, како и врз фактот дека тежинскиот однос помеѓу холестеролот и триацилглицеролите во VLDL честичките изнесува околу 1:5. Но оваа формула дава задоволителни резултати само доколку концентрацијата на триацилглицеролите е пониска од 4.0 mmol/l и доколку во серумот нема хиломикроци. Кај пациентите со

повисоки серумски концентрации на триацилглицеролите LDL-холестеролот го одредувавме со директна метода, при што ги користевме реагенсите од фирмата SENTINEL. Методата беше автоматизирана со нејзина апликација на биохемискиот анализатор DIMENSION AR. Директната метода се засновува врз специфичната елиминација на хиломикроните, HDL и VLDL честичките и оксидацијата на холестеролот од овие фракции (холестерол естераза, холестерол оксидаза), но не и од LDL фракцијата, при што се добиваат холестенон и водород пероксид, кој пак се деградира со помош на каталазата. Во вториот чекор од реакцијата LDL-холестеролот се одредува ензимски (холестерол естераза, холестерол оксидаза и пероксидаза), при што се добива обоено соединение (кинонски пигмент). Интензитетот на обојувањето е пропорционален со концентрацијата на LDL-холестеролот во серумскиот примерок и се мери на 600 nm со користење на техника на завршна точка.

Серумските концентрации на apoA1 и apoB ги одредувавме со помош на биохемискиот анализатор DIMENSION AR, при што користевме оригинални реагенси како и оригинален калибратор за истиот. Обете методи се засновуваат врз реакцијата на соодветните аполипопротеини со нивните поликлонални антитела при што се формираат имунопреципитати. Формирањето на имунопреципитатите е забрзано со додавањето на полиетиленгликолот. Турбидноста која е резултат на имунопреципитацијата се мери со турбидиметриска бихроматска (340 и 700 nm) техника на завршна точка.

За одредување на серумските концентрации на липопротеинот (a) користевме реагенси и калибратор од фирмата SENTINEL од Италија, а методата ја автоматизиравме со нејзина апликација на анализаторот DIMENSION AR. Методата се базира врз реакцијата на липопротеинот (a) кој е присутен во серумскиот примерок со специфичните антитела кои се ковалентно врзани за латекс честичките од реагенсот. Степенот на турбидноста која е резултат на оваа реакција е пропорционален со концентрацијата на Lp(a) и се мери на 540 nm со техника на завршна точка.

Покрај овие параметри, кај пациентите кои беа под терапија со ловастатин ги одредувавме и активностите на серумските трансаминази и креатин киназата со стандардни методи.

За статистичка обработка на добиените резултати ги користевме сите варијанти на Student-овиот t-тест и тоа:

1. Student-ов t-тест за независни групи податоци со еднаква варијанца,
2. Student-ов t-тест за независни групи податоци со нееднаква варијанца и
3. Student-ов t-тест за зависни групи податоци.

Пресметките беа извршени со помош на компјутерската програма EXCEL. Како статистички сигнификантни ги сметавме оние разлики каде вредноста на p беше помала од 0.05 ($p < 0.05$).

5. 3. ДЕТАЛЕН ПРИКАЗ НА ДОБИЕНИТЕ РЕЗУЛТАТИ

5. 3. 1. Вкупен холестерол

Концентрацијата на вкупниот холестерол кај мажите со КАБ селектирани за реваскуларизација на миокардот изнесува 6.6 ± 1.8 mmol/l и е за 40.4% повисока во однос на истата измерена кај машката контролна група, која изнесува 4.7 ± 0.4 mmol/l, што е високо статистички сигнификантно ($p < 0.001$). Сигнификантно повисоки ($p < 0.001$) и тоа за 53.3% се и серумските концентрации на вкупниот холестерол измерени кај жените со КАБ (6.9 ± 2.1 mmol/l) во однос на женската контролна група (4.5 ± 0.6 mmol/l).

Иако концентрацијата на вкупниот холестерол измерена кај жените со КАБ е нешто повисока во однос на онаа измерена кај мажите со истата патологија, поточно за 4.5%, сепак разликата не е статистички значајна ($p > 0.05$). Што се однесува до концентрацијата на вкупниот холестерол кај машката и женската контролна група констатиравме дека полова разлика нема ($p > 0.05$), иако кај мажите се регистрирани повисоки концентрации на овој параметар во однос на жените, и тоа за 4.4%.

Вредноста на вкупниот холестерол кај пациентите на хемодијализа од машки пол изнесува 4.2 ± 1.4 mmol/l и е пониска за 10.6% во однос на измерената кај машката контролна група, но оваа разлика сепак е статистички несигнификантна ($p > 0.05$), додека, во однос на мажите со КАБ, овие пациенти имаат сигнификантно пониска вредност на вкупниот холестерол ($p < 0.01$) и тоа за 36.4%.

Концентрацијата на вкупниот холестерол кај пациентките на хемодијализа изнесува 4.6 ± 1.2 mmol/l и сигнификантно не се разликува од вредностите добиени за женската контролна група ($p > 0.05$), но е значајно пониска во однос на онаа која е измерена кај жените со КАБ ($p < 0.01$) и тоа за 33.3%.

Во однос на серумските концентрации на вкупниот холестерол, кај пациентите на хемодијализа не е утврдена полова разлика ($p>0.05$), иако кај жените е измерена повисока концентрација во однос на пациентите од машки пол и тоа за 9.5%.

Терапијата со хиполипемикот ловастатин кај пациентите со тешка примарна дислипидемија предизвика сигнификантно ($p<0.001$) опаѓање на концентрацијата на вкупниот холестерол, од 8.4 ± 2.1 mmol/l пред терапијата на 6.2 ± 1.4 mmol/l, што претставува намалување од 26.2%.

Наспроти ова, антиоксидантната терапија кај пациентите на хемодијализа не предизвика сигнификантна промена на вкупниот холестерол ($p>0.05$), туку само извесно благо намалување на неговата концентрација и тоа за 4.5%, поточно од 4.4 ± 1.3 mmol/l пред започнувањето со терапијата на 4.2 ± 1.2 mmol/l.

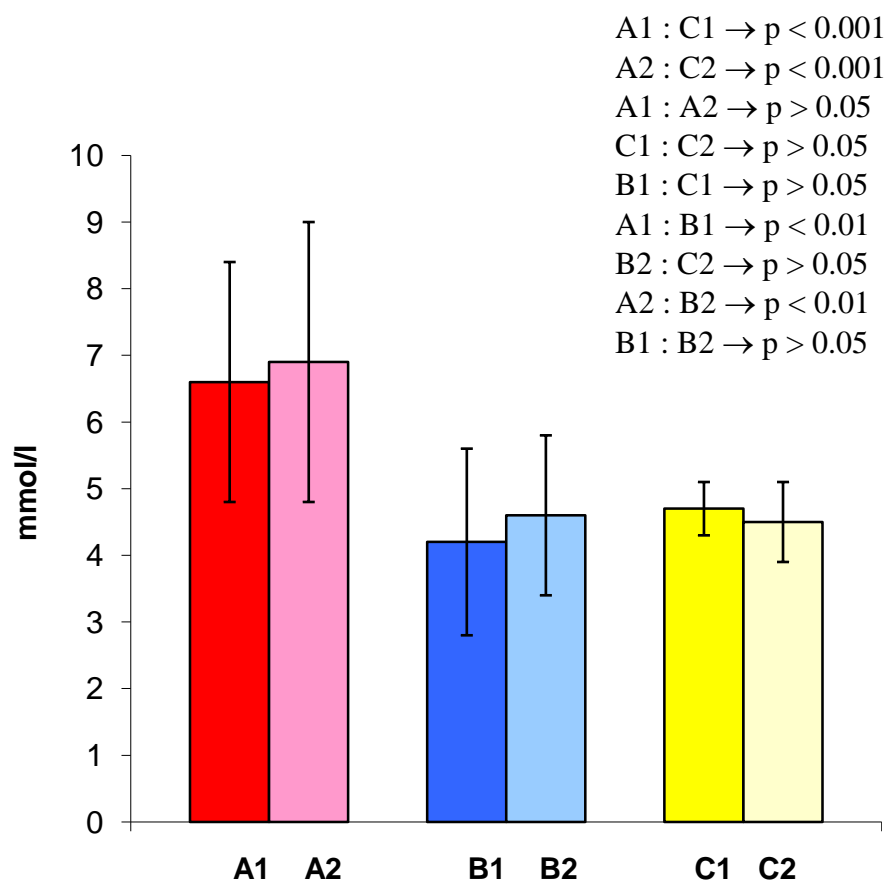
Сите овие резултати се прикажани во табелите број 2 и 3, како и со помош на графици 1 и 2.

Табела број 2: Вкупен холестерол (mmol/l) кај пациентите со КАБ, кај пациентите на хемодијализа и кај здравите испитаници

	пациенти со КАБ	пациенти на хемодијализа	контролна група
мажи	6.6 ± 1.8	4.2 ± 1.4	4.7 ± 0.4
жени	6.9 ± 2.1	4.6 ± 1.2	4.5 ± 0.6

Табела број 3: Влијание на ловастатинот кај пациентите со примарна дислипидемија и на антиоксидантната терапија кај пациентите на хемодијализа врз концентрацијата на вкупниот холестерол (mmol/l)

	терапија со ловастатин	антиоксидантна терапија
пред терапија	8.4 ± 2.1	4.4 ± 1.3
после 6 недели	6.2 ± 1.4	4.2 ± 1.2



Л Е Г Е Н Д А:

A1: мажи со КАБ

A2: жени со КАБ

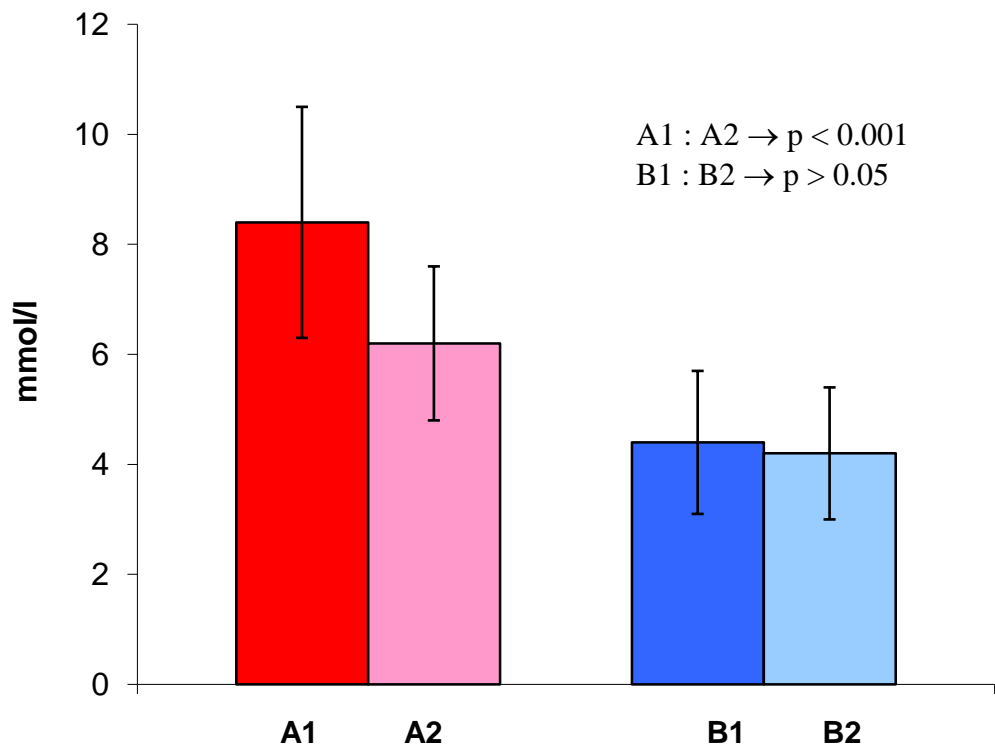
B1: мажи на хемодијализа

B2: жени на хемодијализа

C1: машка контролна група

C2: женска контролна група

График број 1: Вкупен холестерол кај пациентите со КАБ, кај пациентите на хемодијализа и кај здравите испитаници од обата пола



Л Е Г Е Н Д А:

A1: пред терапија со ловастатинот

A2: по 6 недели примање на ловастатинот

B1: пред антиоксидантната терапија

B2: по 6 недели примање на антиоксидантната терапија

График број 2: Влијание на ловастатинот кај пациентите со примарна дислипидемија и на антиоксидантната терапија кај пациентите на хемодијализа врз серумските концентрации на вкупниот холестерол

5. 3. 2. Триаилглицероли

Концентрациите на триаилглицеролите кај испитуваните пациенти, како и кај двете контролни групи се прикажани во табелата број 4.

Табела број 4: Концентрација на триацилглицеролите (mmol/l) кај пациентите со КАБ, кај пациентите на хемодијализа и кај здравите испитаници

	пациенти со КАБ	пациенти на хемодијализа	контролна група
мажи	2.9 ± 1.8	2.7 ± 1.2	1.0 ± 0.4
жени	2.1 ± 1.4	1.9 ± 0.9	0.9 ± 0.4

Од табеларниот приказ на добиените резултати се гледа дека пациентите со КАБ од машки пол имаат повисоки концентрации на триацилглицеролите во однос на машката контролна група (2.9 ± 1.8 mmol/l : 1.0 ± 0.4 mmol/l) и тоа за 190.0%. Со примената на Student-овиот t-тест утврдивме дека таа разлика е високо статистички сигнификантна ($p < 0.001$). Кај жените со КАБ е измерена концентрација на серумските триацилглицероли од 2.1 ± 1.4 mmol/l, која е за 133.3% повисока во однос на женската контролна група, каде се измерени 0.9 ± 0.4 mmol/l, што е исто така статистички сигнификантно ($p < 0.01$).

Со споредување на резултатите добиени за мажите и жените со КАБ е утврдено дека концентрацијата на триацилглицеролите кај мажите е повисока во однос на истата измерена кај жените и тоа за 38.1%, меѓутоа без статистичка сигнификантност ($p > 0.05$). Не постои исто така ниту статистички сигнификантна разлика во однос на концентрацијата на серумските триацилглицероли помеѓу машката и женската контролна група ($p > 0.05$).

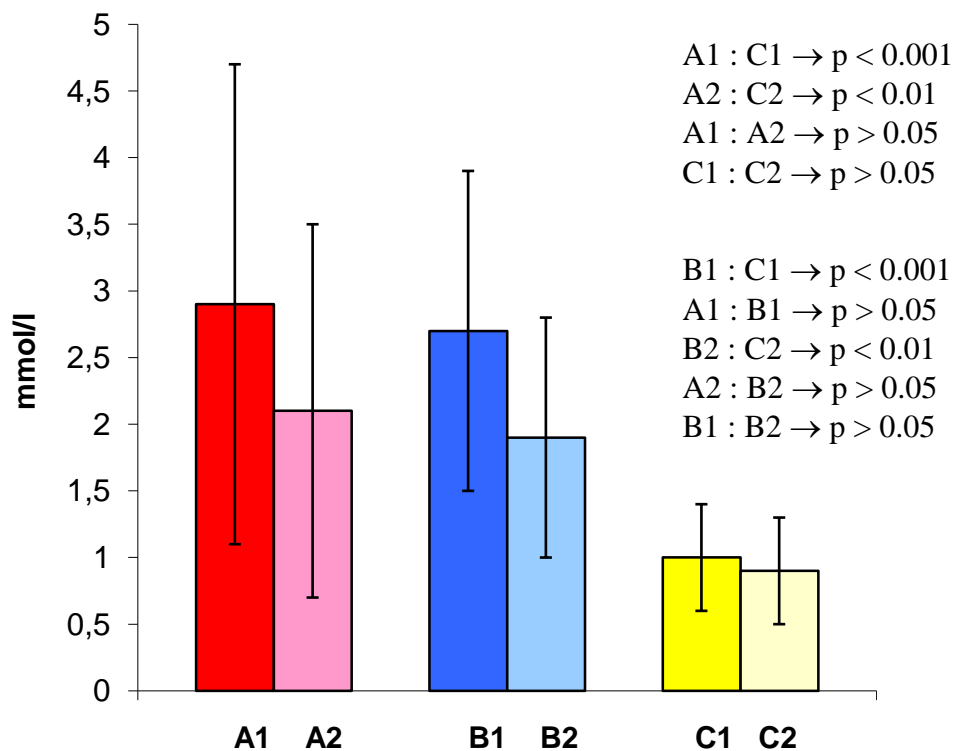
Концентрацијата на триацилглицеролите кај мажите на хемодијализа изнесува 2.7 ± 1.2 mmol/l и е за 170.0% повисока во однос на истата измерена кај машката контролна група, што е високо статистички сигнификантно ($p < 0.001$). Со нашите истражувања не утврдивме статистички сигнификантна разлика помеѓу концентрациите на триацилглицеролите кај мажите на хемодијализа и мажите со КАБ ($p > 0.05$), иако хемодијализните болни имаат за 6.9%

пониски концентрации на овој параметар во однос на пациентите со КАБ.

Слични резултати се добиени и за жените на хемодијализа. Кај овие пациентки концентрацијата на триацилглицеролите изнесува $1.9 \pm 0.9 \text{ mmol/l}$ и е за 111.1% повисока во однос на резултатите добиени за женската контролна група, што е статистички сигнификантно ($p < 0.01$). Концентрацијата на триацилглицеролите кај пациентките на хемодијализа, иако е за 9.5% пониска, сепак сигнификантно не се разликува ($p > 0.05$) во однос на истата измерена кај жените со КАБ.

Во однос на концентрацијата на триацилглицеролите не е утврдена статистички сигнификантна полова разлика кај пациентите на хемодијализа ($p > 0.05$), иако мажите имаат за 42.1% повисока вредност на овој параметар во однос на жените.

Овие резултати се прикажани на графикот број 3.



ЛЕГЕНДА:

A1: мажи со КАБ

A2: жени со КАБ

B1: мажи на хемодијализа

B2: жени на хемодијализа

C1: машка контролна група

C2: женска контролна група

График број 3: Серумски концентрации на триацилглицеролите кај пациентите со КАБ, кај пациентите на хемодијализа и кај здравите испитаници

Терапијата со ловастатин кај пациентите со примарна дислипидемија предизвика намалување на концентрацијата на триацилглицеролите од 3.0 ± 1.6 mmol/l пред терапијата на 1.9 ± 1.0 mmol/l, односно намалувањето е за 36.7% и е високо сигнификантно ($p < 0.001$).

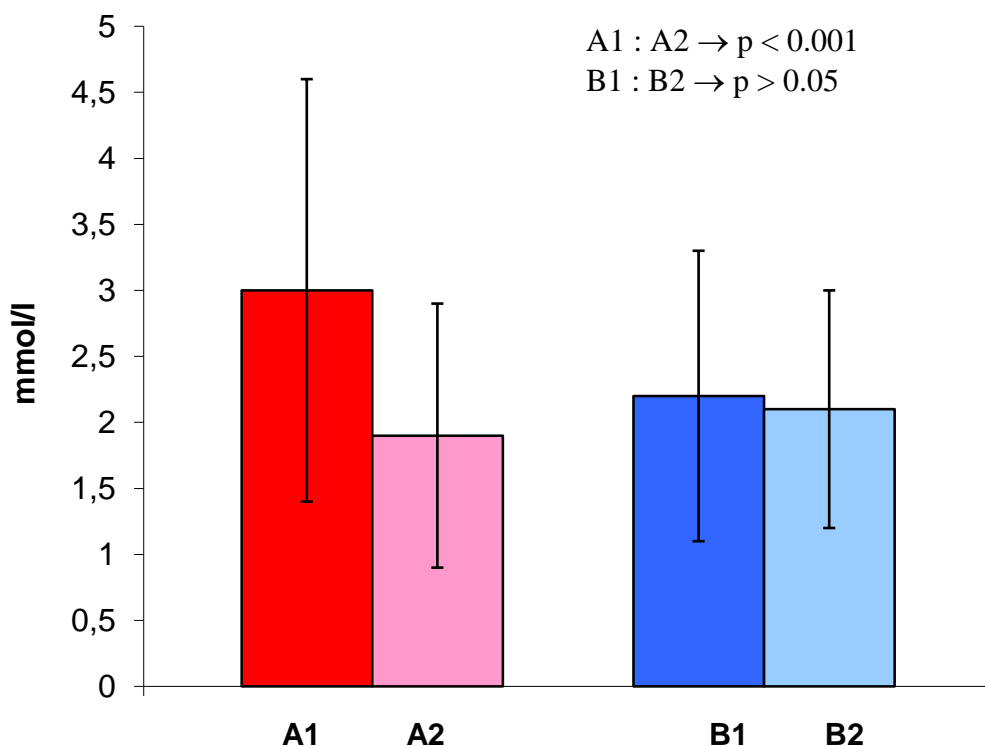
Напротив, антиоксидантната терапија кај пациентите на хемодијализа не предизвика сигнификантна промена на

концентрацијата на овој параметар. Имено, пред терапијата концентрацијата на триацилглицеролите изнесуваше $2.2 \pm 1.1 \text{ mmol/l}$, додека по 6-неделниот третман беа измерени $2.1 \pm 0.9 \text{ mmol/l}$ ($p>0.05$), што претставува опаѓање од 4.5%.

Влијанието на ловастатинот и на антиоксидантната терапија врз серумските концентрации на триацилглицеролите се прикажани исто така и во табелата број 5 како и со помош на графикот број 4.

Табела број 5: Влијание на ловастатинот кај пациентите со примарна дислипидемија и на антиоксидантната терапија кај пациентите на хемодијализа врз концентрацијата на триацилглицеролите во серумските примероци (mmol/l)

	терапија со ловастатин	антиоксидантна терапија
пред терапија	3.0 ± 1.6	2.2 ± 1.1
после 6 недели	1.9 ± 1.0	2.1 ± 0.9



Л Е Г Е Н Д А:

A1: пред терапија со ловастатинот

A2: по 6 недели примање на ловастатинот

B1: пред антиоксидантната терапија

B2: по 6 недели примање на антиоксидантната терапија

График број 4: Влијание на ловастатинот кај пациентите со примарна дислипидемија и на антиоксидантната терапија кај пациентите на хемодијализа врз концентрацијата на триацилглицеролите

5. 3. 3. HDL-холестерол

Концентрацијата на холестеролот во заштитната HDL фракција кај пациентите со КАБ од машки пол е за 46.2% пониска во однос на вредноста измерена кај машката контролна група (0.77 ± 0.15 mmol/l : 1.43 ± 0.40 mmol/l), што е високо статистички сигнификантно ($p < 0.001$). Кај женската популација вредностите за овој параметар исто така

покажуваат значајни разлики. Имено, кај пациентките со КАБ HDL-холестеролот е за 27.2% понизок (1.10 ± 0.38 mmol/l) во однос на женската контролна група (1.51 ± 0.22 mmol/l), што е статистички сигнификантно ($p < 0.01$).

Кај мажите со КАБ концентрацијата на HDL-холестеролот е за 30.0% пониска во однос на жените со истата патологија, а разликата е статистички сигнификантна ($p < 0.025$), што говори за постоење на полова разлика. Во рамките на контролната група исто така кај мажите се измерени пониски концентрации на овој параметар, за 5.3% во однос на жените, меѓутоа оваа разлика не е значајна ($p > 0.05$).

Пациентите на хемодијализа од машки пол имаат исклучително ниски концентрации на HDL-холестеролот и тоа 0.64 ± 0.08 mmol/l. Оваа вредност е за 55.2% пониска во однос на истата измерена кај машката контролна група, со постигнување на особено висока статистичка значајност ($p < 0.001$). HDL-холестеролот кај мажите на хемодијализа е понизок и во однос на мажите со КАБ, за 16.9%, што е исто така статистички значајно ($p < 0.05$).

Концентрацијата на HDL-холестеролот кај пациентките на хемодијализа изнесува 0.93 ± 0.22 mmol/l, односно е за 38.4% пониска во однос на женската контролна група, што претставува значајна разлика ($p < 0.001$). Жените на хемодијализа имаат пониска вредност на HDL-холестеролот и во однос на жените со КАБ и тоа за 15.5%, меѓутоа без постигнување на статистичка значајност ($p > 0.05$).

Со помош на Student-овиот t-тест утврдивме постоење на значајна полова разлика во концентрацијата на HDL-холестеролот кај пациентите на хемодијализа ($p < 0.01$), при што кај мажите се измерени за 31.2% пониски концентрации во однос на жените.

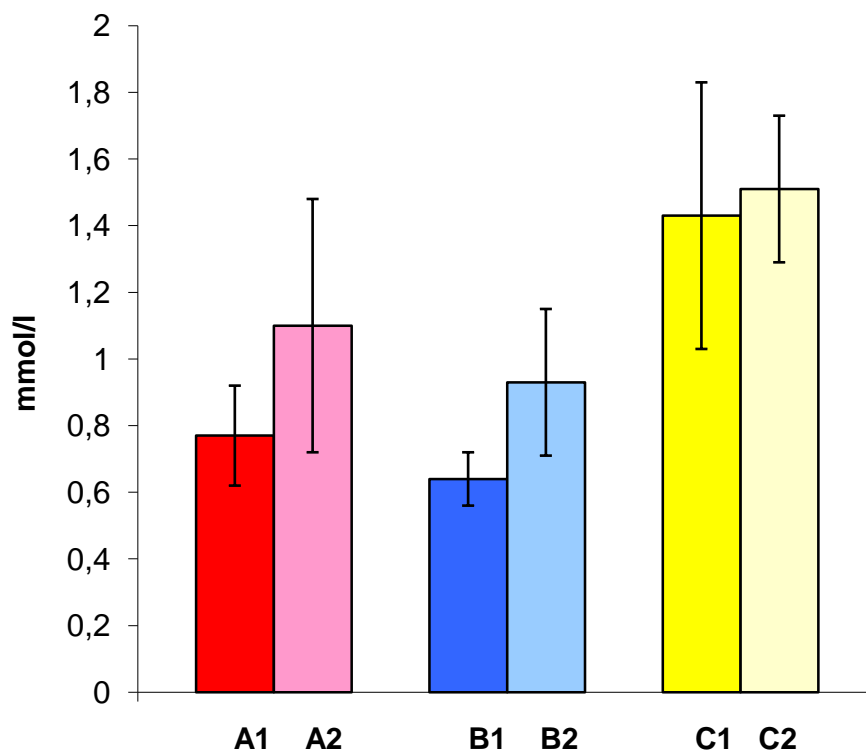
Резултатите за овој параметар се прикажани во табелата број 6 и на графиконот број 5.

Табела број 6: HDL-холестерол (mmol/l) кај пациентите со КАБ, пациентите на хемодијализа и кај здравите испитаници

	пациенти со КАБ	пациенти на хемодијализа	контролна група
мажи	0.77 ± 0.15	0.64 ± 0.08	1.43 ± 0.40
жени	1.10 ± 0.38	0.93 ± 0.22	1.51 ± 0.22

$A1 : C1 \rightarrow p < 0.001$
 $A2 : C2 \rightarrow p < 0.01$
 $A1 : A2 \rightarrow p < 0.025$
 $C1 : C2 \rightarrow p > 0.05$

$B1 : C1 \rightarrow p < 0.001$
 $A1 : B1 \rightarrow p < 0.05$
 $B2 : C2 \rightarrow p < 0.001$
 $A2 : B2 \rightarrow p > 0.05$
 $B1 : B2 \rightarrow p < 0.01$



Л Е Г Е Н Д А:

A1: мажи со КАБ

A2: жени со КАБ

B1: мажи на хемодијализа

B2: жени на хемодијализа

C1: машка контролна група

C2: женска контролна група

График број 5: HDL-холестерол кај пациентите со КАБ, кај пациентите на хемодијализа и кај здравите испитаници од двата пола

Терапијата со ловастатин доведе до значајно зголемување на концентрацијата на HDL-холестеролот кај пациентите со примарна дислипидемија ($p < 0.01$), кое, изразено во проценти, изнесува 9.4% во

однос на почетните вредности (1.06 ± 0.37 mmol/l пред терапијата : 1.16 ± 0.30 mmol/l измерени 6 недели подоцна).

Антиоксидантната терапија нема статистички значајно влијание врз концентрациите на HDL-холестеролот кај пациентите на хемодијализа ($p > 0.05$). Вредноста на овој параметар пред терапијата изнесуваше 0.84 ± 0.35 mmol/l, а 6 недели подоцна беа измерени 0.79 ± 0.37 mmol/l, што претставува опаѓање за 6.0%.

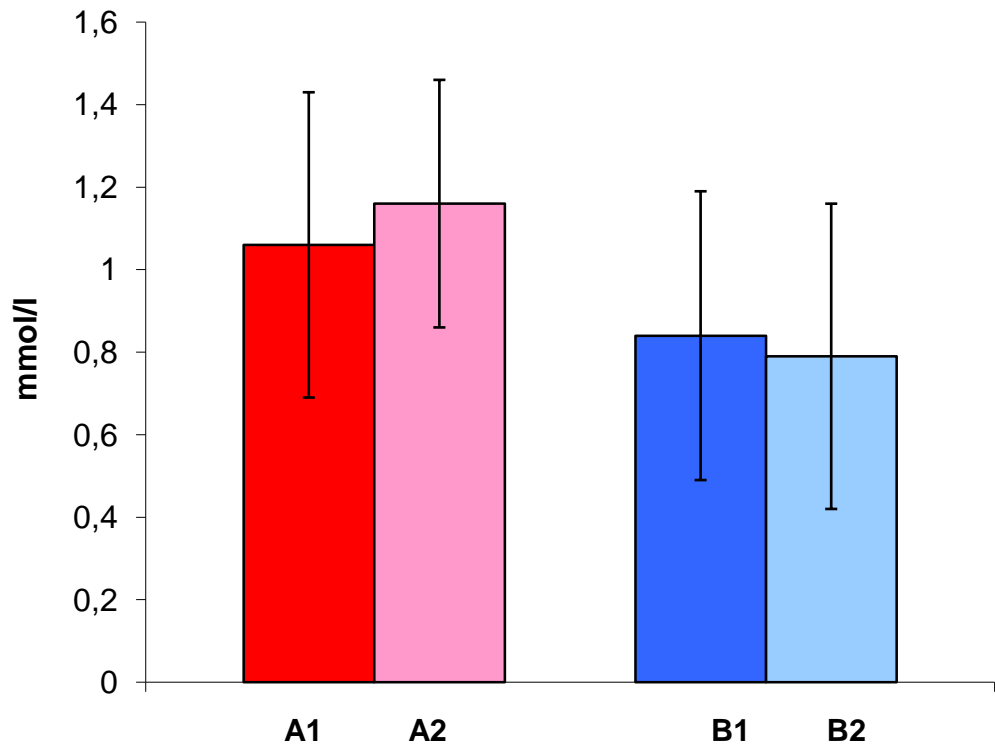
Овие резултати се прикажани во табелата број 7 и на графикот број 6.

Табела број 7: Влијание на ловастатинот кај пациентите со примарна дислипидемија и на антиоксидантната терапија кај пациентите на хемодијализа врз концентрацијата на HDL-холестеролот (mmol/l)

	терапија со ловастатин	антиоксидантна терапија
пред терапија	1.06 ± 0.37	0.84 ± 0.35
после 6 недели	1.16 ± 0.30	0.79 ± 0.37

$A1 : A2 \rightarrow p < 0.01$

$B1 : B2 \rightarrow p > 0.05$



Л Е Г Е Н Д А:

A1: пред терапија со ловастатинот

A2: по 6 недели примање на ловастатинот

B1: пред антиоксидантната терапија

B2: по 6 недели примање на антиоксидантната терапија

График број 6: Влијание на ловастатинот кај пациентите со примарна дислипидемија и на антиоксидантната терапија кај пациентите на хемодијализа врз концентрацијата на HDL-холестеролот

5. 3. 4. LDL-холестерол

Концентрацијата на холестеролот во LDL фракцијата, или популарно наречениот „лош холестерол“, кај мажите со КАБ изнесува 4.7 ± 1.8 mmol/l, што изразено во проценти претставува за 67.9% повисока вредност во однос на истата измерена кај контролната група (2.8 ± 0.4 mmol/l), а разликата е високо статистички сигнификантна ($p < 0.001$). Значајно повисоки вредности на концентрацијата на LDL-холестеролот се измерени и кај жените со КАБ во однос на женската контролна група ($p < 0.001$). При тоа, кај жените со КАБ концентрацијата на LDL-холестеролот изнесува 5.0 ± 1.9 mmol/l, што е за 92.3% повеќе во однос на вредноста измерена кај женската контролна група (2.6 ± 0.6 mmol/l).

Половата разлика во однос на вредностите на LDL-холестеролот кај пациентите со КАБ е незначајна ($p > 0.05$), иако жените имаат за 6.4% повисока вредност на овој параметар во однос на мажите. Во рамките пак на контролната група, мажите се тие кои имаат благо повисока вредност на LDL-холестеролот во однос на жените и тоа за 7.7%, меѓутоа ниту оваа разлика не е статистички значајна ($p > 0.05$).

Кај мажите кои се на хемодијализа концентрацијата на LDL-холестеролот изнесува 2.3 ± 1.1 mmol/l и е за 17.9% пониска во однос на измерената кај машката контролна група, но оваа разлика не е статистички сигнификантна ($p > 0.05$). Од друга страна, вредностите на овој параметар кај мажите на хемодијализа се статистички сигнификантно пониски во однос на измерените кај мажите со КАБ ($p < 0.01$) и тоа за 51.1%.

Што се однесува до концентрацијата на LDL-холестеролот кај жените на хемодијализа, таа изнесува 2.7 ± 1.3 mmol/l, односно е за 3.8% повисока во однос на истата измерена кај женската контролна група, меѓутоа разликата не е статистички сигнификантна ($p > 0.05$). Статистичка сигнификантност е регистрирана при споредувањето на вредностите за LDL-холестеролот добиени за пациентките на хемодијализа и оние со КАБ, при што кај хемодијализните болни овој

параметар е за 46.0% понизок во однос на пациентките селектирани за реваскуларизација на миокардот ($p < 0.01$).

Во однос на концентрацијата на LDL-холестеролот не е утврдена полова разлика кај пациентите на хемодијализа ($p > 0.05$), иако кај жените се измерени нешто повисоки концентрации во однос на мажите и тоа за 17.4%.

Сите овие резултати се прикажани во табелата број 8 и на графикот број 7.

Табела број 8: LDL-холестерол (mmol/l) кај пациентите со КАБ, пациентите на хемодијализа и кај здравите испитаници

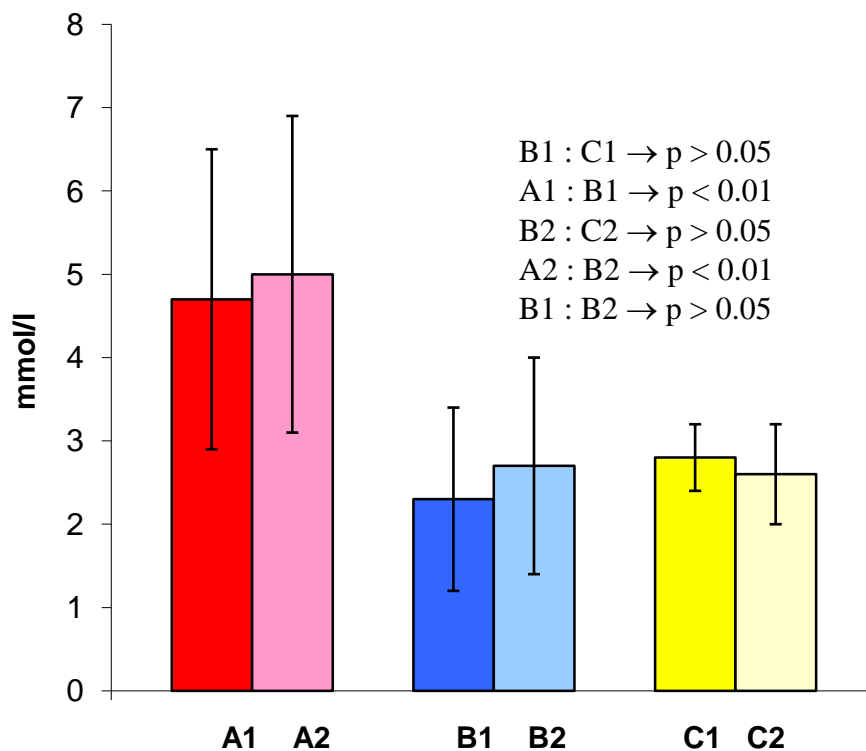
	пациенти со КАБ	пациенти на хемодијализа	контролна група
мажи	4.7 ± 1.8	2.3 ± 1.1	2.8 ± 0.4
жени	5.0 ± 1.9	2.7 ± 1.3	2.6 ± 0.6

$$A1 : C1 \rightarrow p < 0.001$$

$$A2 : C2 \rightarrow p < 0.001$$

$$66 \quad A1 : A2 \rightarrow p > 0.05$$

$$C1 : C2 \rightarrow p > 0.05$$



ЛЕГЕНДА:

A1: мажи со КАБ

A2: жени со КАБ

B1: мажи на хемодијализа

B2: жени на хемодијализа

C1: машка контролна група

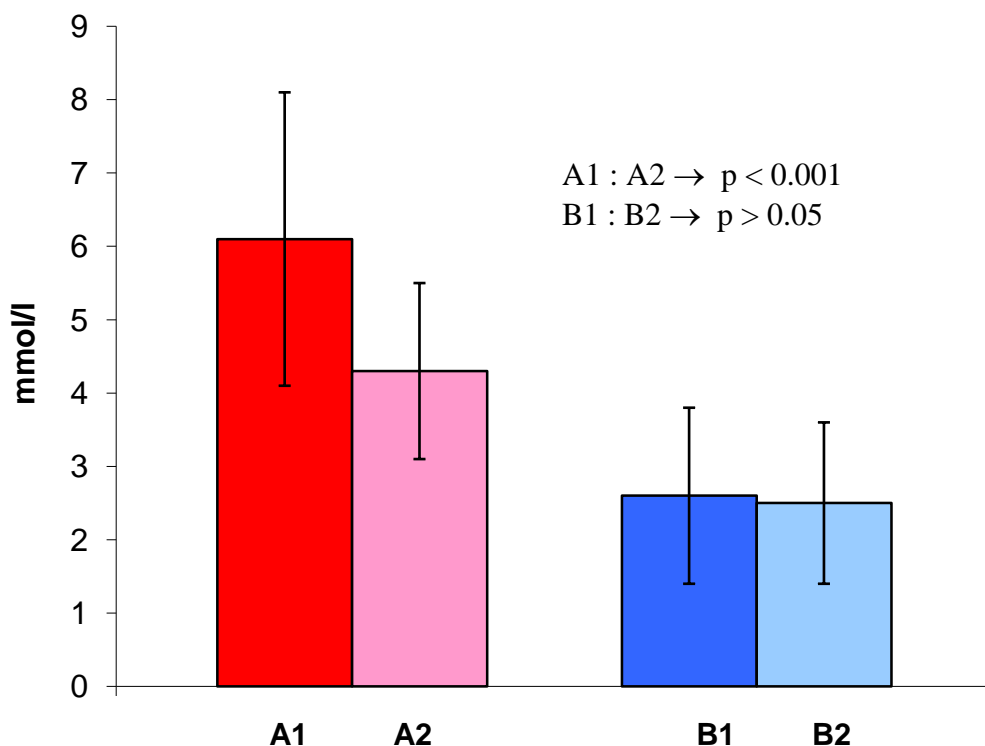
C2: женска контролна група

График број 7: LDL - холестерол кај пациентите со КАБ, пациентите на хемодијализа и кај здравите испитаници

Резултатите за влијанието на ловастатинот и антиоксидантната терапија врз серумските концентрации на „лошиот холестерол” се прикажани во табелата број 9 и со помош на графикот број 8.

Табела број 9: Влијание на ловастатинот кај пациентите со примарна дислипидемија и на антиоксидантната терапија кај пациентите на хемодијализа врз концентрацијата на LDL-холестеролот (mmol/l)

	терапија со ловастатин	антиоксидантна терапија
пред терапија	6.1 ± 2.0	2.6 ± 1.2
после 6 недели	4.3 ± 1.2	2.5 ± 1.1



ЛЕГЕНДА:

A1: пред терапија со ловастатинот

A2: по 6 недели примање на ловастатинот

B1: пред антиоксидантната терапија

B2: по 6 недели примање на антиоксидантната терапија

График број 8: Влијание на ловастатинот кај пациентите со примарна дислипидемија и на антиоксидантната терапија кај пациентите на хемодијализа врз концентрацијата на LDL-холестеролот

Од табеларниот како и од графичкиот приказ на добиените резултати може да се заклучи дека ловастатинот исклучително поволно влијае врз концентрацијата на LDL-холестеролот кај пациентите со примарна дислипидемија, намалувајќи ја за 29.5%, што е високо статистички сигнификантно ($p < 0.001$), при што LDL-холестеролот опаѓа од 6.1 ± 2.0 mmol/l пред терапијата на 4.3 ± 1.2 mmol/l.

Антиоксидантната терапија кај пациентите на хемодијализа не предизвика значајна промена на концентрацијата на LDL-холестеролот, како впрочем и на останатите параметри кои го дефинираат липидниот статус. Пред започнувањето со терапијата концентрацијата на LDL-холестеролот изнесуваше 2.6 ± 1.2 mmol/l, а по 6 недели беа измерени 2.5 ± 1.1 mmol/l. Опаѓањето од 3.8% не е статистички сигнификантно ($p > 0.05$).

5. 3. 5. nonHDL-холестерол

nonHDL-холестеролот е еден од новопредложените фактори на ризик за коронарната артериска болест. Тој е опфатен и со најновите препораки на Американската Национална Програма за Холестерол од 2001 година. Во нашите истражувања е вклучен како нов параметар и е сигнификантно повисок кај мажите со КАБ во однос на контролната група ($p < 0.001$). Имено, кај мажите селектирани за реваскуларизација на миокардот концентрацијата на nonHDL-холестеролот изнесува 5.9 ± 1.8 mmol/l, што претставува за 78.8% повисока вредност во однос на истата измерена кај машката контролна група, која изнесува 3.3 ± 0.5 mmol/l. Жените со КАБ имаат, исто така, сигнификантно повисока концентрација на овој параметар во однос на женската контролна група ($p < 0.001$), при што вредноста од 6.0 ± 2.1 mmol/l добиена за жените со КАБ е за 100.0% повисока во однос на истата добиена за контролната група, која изнесува 3.0 ± 0.7 mmol/l.

Во однос на концентрацијата на nonHDL-холестеролот не е утврдено постоење на полова разлика кај пациентите со КАБ ($p > 0.05$). Во рамките пак на контролната група, кај мажите се измерени повисоки концентрации на овој параметар во однос на жените и тоа за 10.0%, меѓутоа и во овој случај разликата не е статистички сигнификантна ($p > 0.05$).

Кај пациентите на хемодијализа од машки пол концентрацијата на nonHDL-холестеролот изнесува 3.5 ± 1.5 mmol/l и е за 6.1% повисока во однос на вредностите кај машката контролна група, но без статистичка

значајност ($p > 0.05$). Концентрацијата пак, на овој параметар кај мажите на хемодијализа е статистички значајно пониска во однос на измерената кај мажите со КАБ ($p < 0.01$) и тоа за 40.7%.

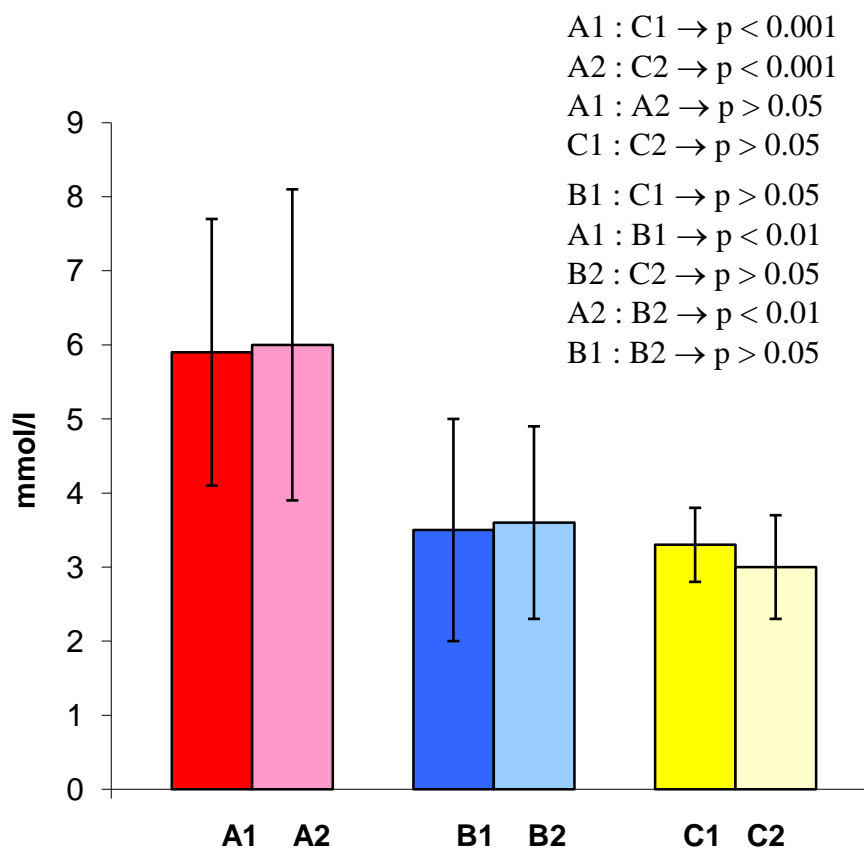
Што се однесува до концентрацијата на nonHDL-холестеролот кај жените на хемодијализа, измерените вредности се за 20.0% повисоки во однос на женската контролна група ($3.6 \pm 1.3 \text{ mmol/l} : 3.0 \pm 0.7 \text{ mmol/l}$), но без статистичка значајност ($p > 0.05$). Меѓутоа, статистички значајна е разликата помеѓу вредноста на nonHDL-холестеролот добиена за жените на хемодијализа и добиената за жените со КАБ ($p < 0.01$), при што хемодијализните болни имаат за 40.0% пониска вредност на овој параметар во однос на пациентките селектирани за реваскуларизација на миокардот.

Концентрацијата на nonHDL-холестеролот сигнификантно не се разликува помеѓу мажите и жените на хемодијализа ($p > 0.05$).

Овие резултати се прикажани во табелата број 10, а нивниот графички приказ може да се види на графикот број 9.

Табела број 10: nonHDL-холестерол (mmol/l) кај пациентите со КАБ, хемодијализните болни и контролната група

	пациенти со КАБ	пациенти на хемодијализа	контролна група
мажи	5.9 ± 1.8	3.5 ± 1.5	3.3 ± 0.5
жени	6.0 ± 2.1	3.6 ± 1.3	3.0 ± 0.7



Л Е Г Е Н Д А:

A1: мажи со КАБ

A2: жени со КАБ

B1: мажи на хемодијализа

B2: жени на хемодијализа

C1: машка контролна група

C2: женска контролна група

График број 9: nonHDL-холестерол кај пациентите со КАБ, хемодијализните болни и контролната група

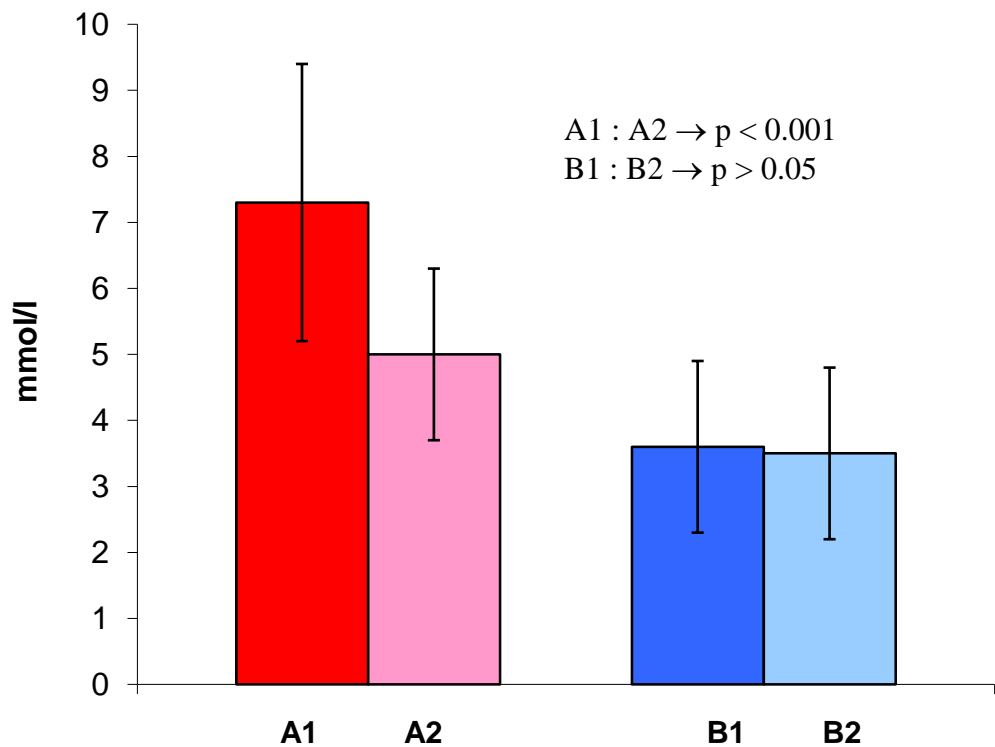
Терапијата со хиполипемикот ловастатин високо сигнификантно ја намали концентрацијата на nonHDL-холестеролот ($p < 0.001$) кај дислипидемичните пациенти. Пред започнувањето со терапијата вредностите на овој параметар изнесуваа 7.3 ± 2.1 mmol/l, а по 6 недели беа измерени 5.0 ± 1.3 mmol/l, што претставува опаѓање за 31.5%.

Наспроти ова, антиоксидантната терапија не доведе до промена на концентрацијата на nonHDL-холестеролот кај пациентите на хемодијализа. Пред започнувањето со терапијата концентрацијата на овој параметар изнесуваше 3.6 ± 1.3 mmol/l, а по 6 недели беа измерени 3.5 ± 1.3 mmol/l ($p>0.05$).

Овие резултати се прикажани во табелата број 11 и со помош на графикот број 10.

Табела број 11: Влијание на ловастатинот кај пациентите со примарна дислипидемија и на антиоксидантната терапија кај пациентите на хемодијализа врз концентрацијата на nonHDL-холестеролот (mmol/l)

	терапија со ловастатин	антиоксидантна терапија
пред терапија	7.3 ± 2.1	3.6 ± 1.3
после 6 недели	5.0 ± 1.3	3.5 ± 1.3



Л Е Г Е Н Д А:

A1: пред терапија со ловастатинот

A2: по 6 недели примање на ловастатинот

B1: пред антиоксидантната терапија

B2: по 6 недели примање на антиоксидантната терапија

График број 10: Влијание на ловастатинот кај пациентите со примарна дислипидемија и на антиоксидантаната терапија кај пациентите на хемодијализа врз концентрацијата на nonHDL-холестеролот

5. 3. 6. Аполипопротеин A1

Концентрацијата на аполипопротеинот A1 (apoA1), кој претставува најзначајниот липопротеински носач во рамките на HDL фракцијата, кај мажите со КАБ изнесува 1.32 ± 0.14 g/l. Во однос на машката контролна група, кај која се измерени 1.63 ± 0.30 g/l, мажите со КАБ имаат значајно пониска вредност на овој параметар ($p < 0.001$), што

изразено во проценти изнесува 19.0%. Кај жените со КАБ концентрацијата на ароА1 изнесува 1.48 ± 0.21 g/l, односно е за 13.5% пониска во однос на измерената кај женската контролна група, кај која се измерени 1.71 ± 0.11 g/l, а разликата е исто така статистички сигнификантна ($p < 0.01$).

Со користење на Student-овиот t-тест е утврдено постоењето на полова разлика кај пациентите со КАБ во однос на концентрацијата на ароА1. Имено, кај мажите се регистрирани значајно пониски концентрации во однос на жените со истата патологија ($p < 0.025$), што изразено во проценти изнесува 10.8%. Наспроти ова, иако кај машката контролна група се измерени нешто пониски концентрации на ароА1 во однос на здравите испитаници од женски пол, односно за 4.7%, разликата не е статистички сигнификантна ($p > 0.05$).

Кај пациентите на хемодијализа од машки пол концентрацијата на ароА1 изнесува 0.98 ± 0.23 g/l, односно е за 39.9% пониска во однос на машката контролна група, што е високо статистички сигнификантно ($p < 0.001$). Високо статистички значајна е и разликата помеѓу концентрациите на ароА1 кај мажите на хемодијализа и соодветната група со КАБ ($p < 0.001$), при што хемодијализните болни имаат за 25.8% пониски вредности на овој параметар во однос на пациентите селектирани за реваскуларизација на миокардот.

Слични резултати се добиени и кај женската популација испитаници кои се на хемодијализа. Имено, кај нив вредностите на ароА1 изнесуваат 1.11 ± 0.27 g/l, односно се за 35.1% пониски во однос на женската контролна група, што е високо статистички сигнификантно ($p < 0.001$). Концентрацијата на овој параметар кај пациентките на хемодијализа е за 25.0% пониска во однос на жените со КАБ, што е исто така статистички значајно ($p < 0.01$).

Иако кај мажите на хемодијализа се регистрирани пониски концентрации на ароА1 во однос на соодветната женска група и тоа за 11.7%, сепак оваа разлика не е статистички значајна ($p > 0.05$).

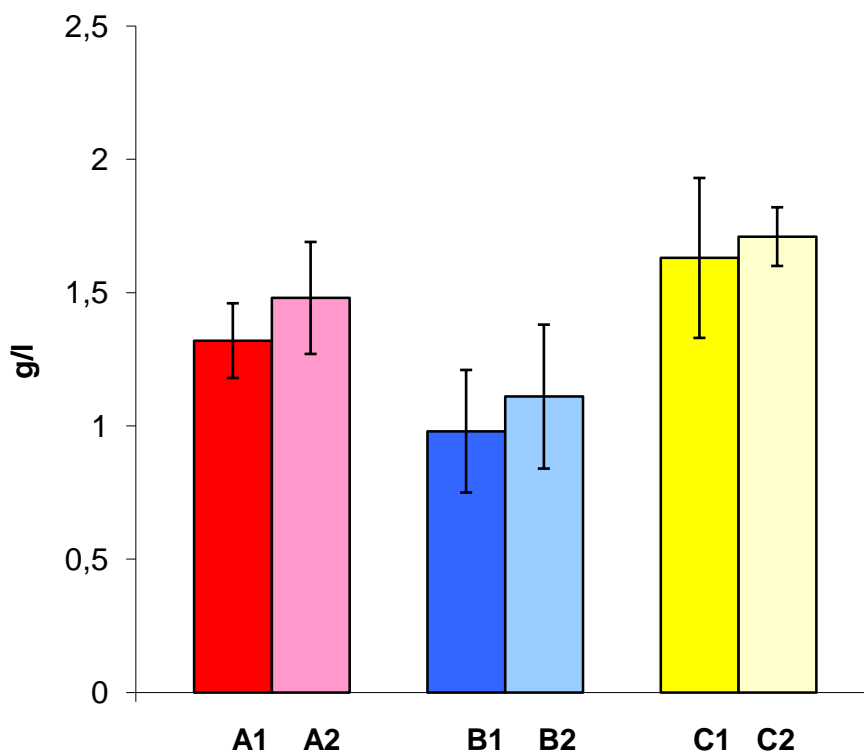
Резултатите од овие истражувања се прикажани во табелата број 12 и со помош на графикот број 11.

Табела број 12: Аполипопротеин А1 (g/l) кај пациентите со КАБ,
хемодијализните болни и контролната група

	пациенти со КАБ	пациенти на хемодијализа	контролна група
мажи	1.32 ± 0.14	0.98 ± 0.23	1.63 ± 0.30
жени	1.48 ± 0.21	1.11 ± 0.27	1.71 ± 0.11

$A1 : C1 \rightarrow p < 0.001$
 $A2 : C2 \rightarrow p < 0.01$
 $A1 : A2 \rightarrow p < 0.025$
 $C1 : C2 \rightarrow p > 0.05$

$B1 : C1 \rightarrow p < 0.001$
 $A1 : B1 \rightarrow p < 0.001$
 $B2 : C2 \rightarrow p < 0.001$
 $A2 : B2 \rightarrow p < 0.01$
 $B1 : B2 \rightarrow p > 0.05$



Л Е Г Е Н Д А:

A1: мажи со КАБ

A2: жени со КАБ

B1: мажи на хемодијализа

B2: жени на хемодијализа

C1: машка контролна група

C2: женска контролна група

График број 11: Аполипопротеин А1 кај пациентите со КАБ, хемодијализните болни и контролната група

Терапијата со ловастатин предизвика благо покачување на концентрацијата на apoA1 кај пациентите со дислипидемија, при што пред започнувањето со терапијата беа измерени 1.53 ± 0.24 g/l додека 6 недели подоцна таа изнесуваше 1.59 ± 0.25 g/l. Меѓутоа, покачувањето од 3.9% не е статистички сигнификантно ($p > 0.05$).

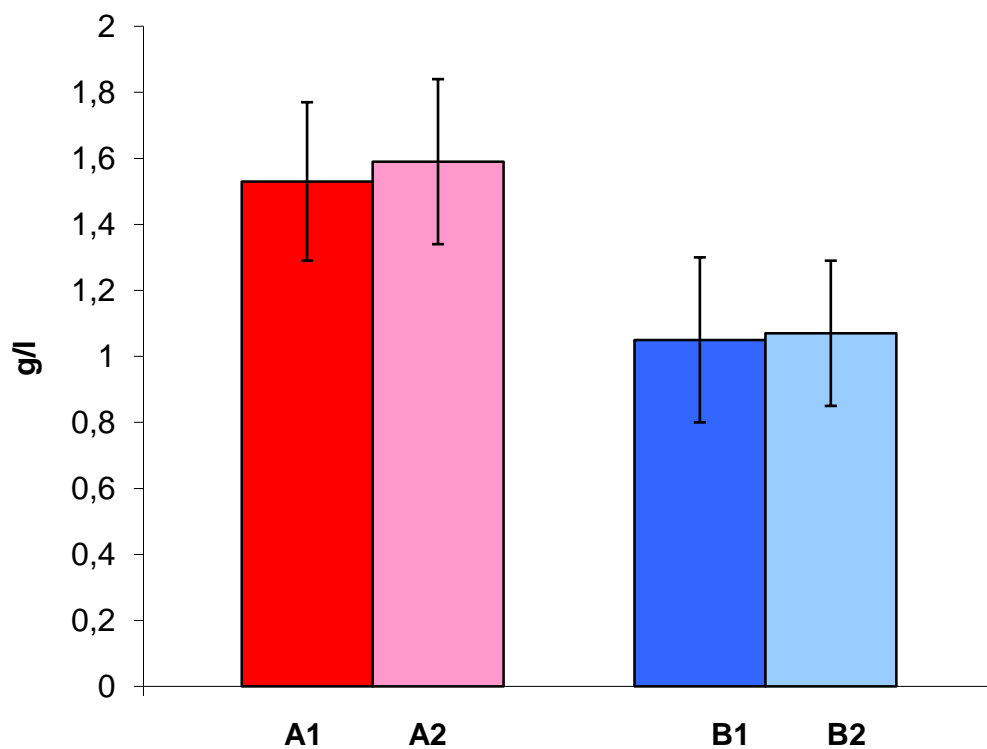
Не е регистрирано ниту значајно влијание на антиоксидантната терапија врз концентрациите на apoA1 кај пациентите на хемодијализа ($p > 0.05$).

Резултатите кои го илустрираат влијанието на ловастатинот и на антиоксидантната терапија врз концентрацијата на apoA1 се прикажани во табелата број 13, а нивниот графички приказ е даден со помош на графикот број 12.

Табела број 13: Влијание на ловастатинот кај пациентите со примарна дислипидемија и на антиоксидантната терапија кај пациентите на хемодијализа врз концентрацијата на аполипопротеинот A1 (g/l)

	терапија со ловастатин	антиоксидантна терапија
пред терапија	1.53 ± 0.24	1.05 ± 0.25
после 6 недели	1.59 ± 0.25	1.07 ± 0.22

A1 : A2 $\rightarrow p > 0.05$
B1 : B2 $\rightarrow p > 0.05$



Л Е Г Е Н Д А:

A1: пред терапија со ловастатинот

A2: по 6 недели примање на ловастатинот

B1: пред антиоксидантната терапија

B2: по 6 недели примање на антиоксидантната терапија

График број 12: Влијание на ловастатинот кај пациентите со примарна дислипидемија и на антиоксидантната терапија кај пациентите на хемодијализа врз концентрацијата на apoA1

5. 3. 7. Аполипопротеин В

Добиените резултати за концентрацијата на аполипопротеинот В (ароВ) кај различните групи испитаници се дадени во табелата број 14.

Табела број 14: АроВ (g/l) кај пациентите со КАБ, пациентите на хемодијализа и кај здравите испитаници

	пациенти со КАБ	пациенти на хемодијализа	контролна група
мажи	1.41 ± 0.38	0.75 ± 0.12	0.93 ± 0.09
жени	1.35 ± 0.23	0.80 ± 0.20	0.88 ± 0.14

Од табеларниот приказ на резултатите може да се забележи дека мажите со КАБ, кај кои концентрацијата на ароВ изнесува 1.41 ± 0.38 g/l, имаат за 51.6% повисоки концентрации на овој параметар во однос на машката контролна група, каде се измерени 0.93 ± 0.09 g/l. Со примена на Student-овиот t-тест е утврдено дека оваа разлика е високо статистички сигнификантна ($p < 0.001$). Висока статистичка сигнификантност е постигната и при споредувањето на резултатите добиени за жените со КАБ и женската контролна група ($p < 0.001$). При тоа кај жените со КАБ е измерена концентрација на ароВ од 1.35 ± 0.23 g/l, која е за 53.4% повисока во однос на концентрацијата на овој параметар кај здравите испитанички, каде се измерени 0.88 ± 0.14 g/l.

Иако кај мажите со КАБ е измерена нешто повисока концентрација на ароВ во однос на жените со истата патологија, за 4.4%, разликата не е значајна ($p > 0.05$). Слично на ова, и во рамките на контролната група мажите имаат повисока концентрација на ароВ и тоа за 5.7% во однос на жените, што исто така не е статистички значајно ($p > 0.05$).

Концентрацијата на ароВ кај мажите на хемодијализа изнесува 0.75 ± 0.12 g/l и е за 19.4% пониска во однос на истата измерена кај здравите испитаници од машки пол, што е статистички сигнификантно ($p < 0.001$). Значајна е и разликата помеѓу вредностите на овој параметар измерени кај мажите на хемодијализа и кај пациентите со КАБ од машки пол

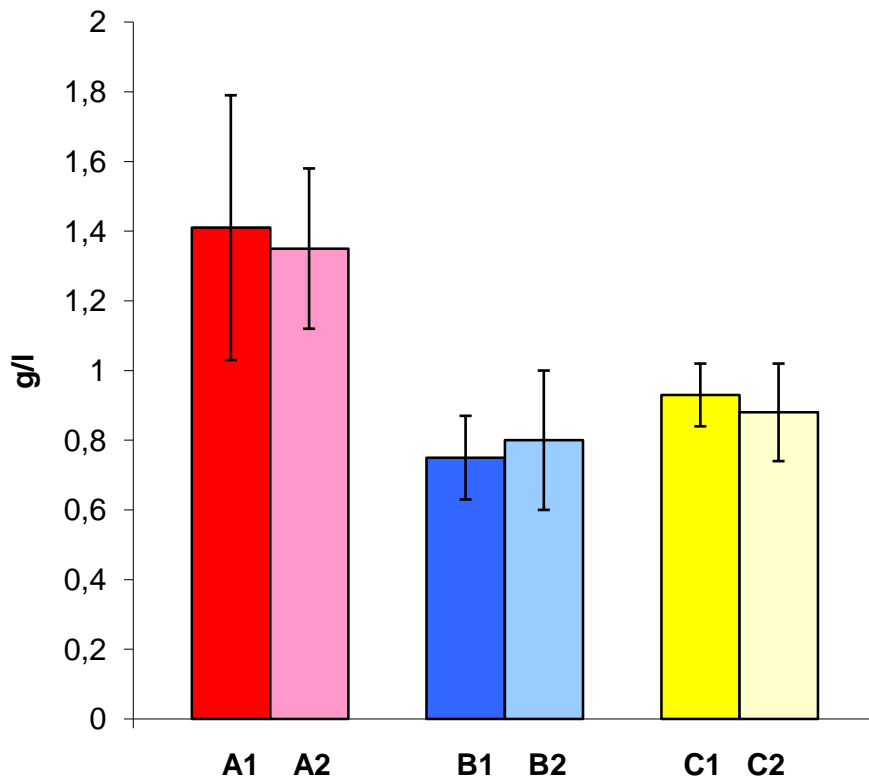
($p < 0.001$). При тоа, кај хемодијализните болни се регистрирани за 46.8% пониски концентрации во однос на пациентите со КАБ.

Иако жените на хемодијализа, кај кои концентрацијата на ароВ изнесува 0.80 ± 0.20 g/l, имаат за 9.1% пониски вредности на овој параметар во однос на женската контролна група, сепак разликата не е статистички значајна ($p > 0.05$). Наспроти ова, високо статистички значајна е разликата помеѓу вредностите на ароВ добиени за жените на хемодијализа и за пациентките со КАБ ($p < 0.001$). При тоа, кај жените на хемодијализа се измерени за 40.7% пониски концентрации на овој параметар во однос на пациентките со КАБ.

Во однос на концентрацијата на ароВ не е регистрирана статистички значајна полова разлика кај пациентите на хемодијализа ($p > 0.05$), иако жените имаат за 6.7% повисоки концентрации на овој параметар во однос на машката група.

Сите овие резултати графички се прикажани во рамките на графикот број 13.

A1 : C1 $\rightarrow p < 0.001$	B1 : C1 $\rightarrow p < 0.001$
A2 : C2 $\rightarrow p < 0.001$	A1 : B1 $\rightarrow p < 0.001$
A1 : A2 $\rightarrow p > 0.05$	B2 : C2 $\rightarrow p > 0.05$
C1 : C2 $\rightarrow p > 0.05$	A2 : B2 $\rightarrow p < 0.001$
	B1 : B2 $\rightarrow p > 0.05$



Л Е Г Е Н Д А:

A1: мажи со КАБ

A2: жени со КАБ

B1: мажи на хемодијализа

B2: жени на хемодијализа

C1: машка контролна група

C2: женска контролна група

График број 13: Аполипопротеин В кај пациентите со КАБ, хемодијализните болни и контролната група

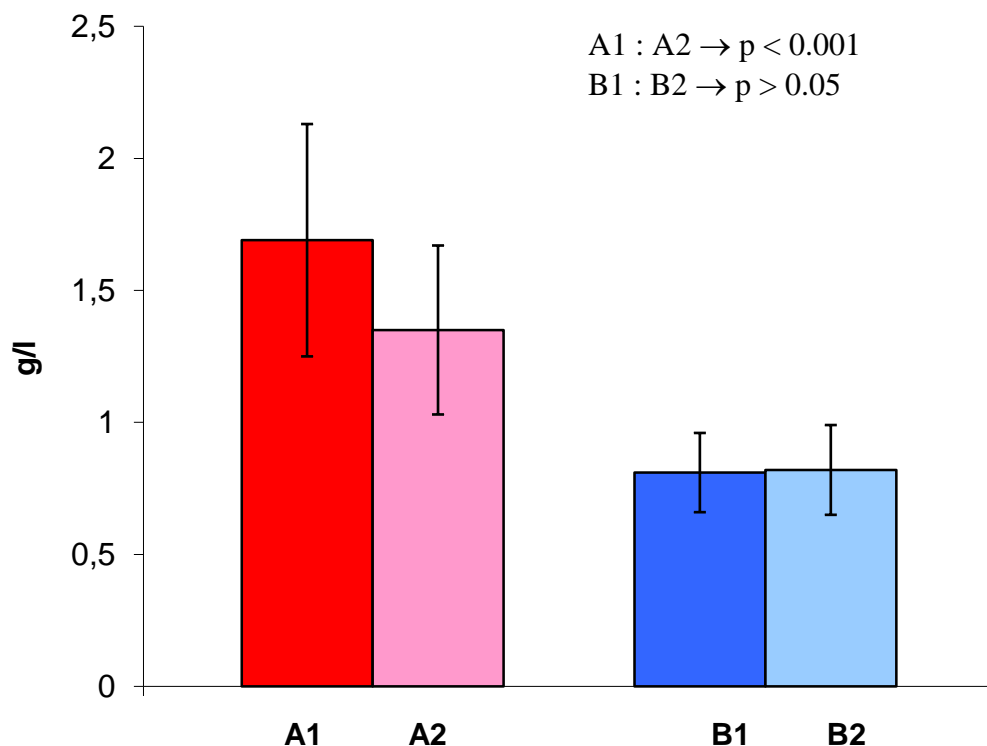
Резултатите за влијанието на ловастатинот и на антиоксидантната терапија врз серумските концентрации на apoB се прикажани во табелата број 15.

Табела број 15: Влијание на ловастатинот кај пациентите со примарна дислипидемија и на антиоксидантната терапија кај пациентите на хемодијализа врз концентрацијата на ароВ (g/l)

	терапија со ловастатин	антиоксидантна терапија
пред терапија	1.69 ± 0.44	0.81 ± 0.15
после 6 недели	1.35 ± 0.32	0.82 ± 0.17

Од табеларниот приказ на резултатите може да се забележи дека ловастатинот доведе до намалување на концентрацијата на аполипопротеинот В кај пациентите со дислипидемија, при што пред започнувањето со терапија вредностите на овој параметар изнесуваа 1.69 ± 0.44 g/l, а 6 недели подоцна беа измерени 1.35 ± 0.32 g/l. Опаѓањето на концентрацијата на ароВ како резултат на дејството на ловастатинот од 20.1% е високо статистички сигнификантно ($p < 0.001$). Од друга страна, комбинираната антиоксидантна терапија предизвика само незначителна и статистички несигнификантна промена на концентрацијата на ароВ кај пациентите на хемодијализа ($p > 0.05$).

Графичкиот приказ на овие резултати е даден на графикот број 14.



Л Е Г Е Н Д А:

A1: пред терапија со ловастатинот

A2: по 6 недели примање на ловастатинот

B1: пред антиоксидантната терапија

B2: по 6 недели примање на антиоксидантната терапија

График број 14: Влијание на ловастатинот кај пациентите со примарна дислипидемија и на антиоксидантната терапија кај пациентите на хемодијализа врз концентрацијата на ароВ

5. 3. 8. Аполипопротеински фактор на ризик (ароВ/ароА1)

Количникот ароВ/ароА1, кој всушност претставува аполипо-протеински фактор на ризик, кај мажите со КАБ изнесува 1.08 ± 0.33 и е за 83.1% повисок во однос на машката контролна група, каде истиот изнесува 0.59 ± 0.11 , што е високо статистички сигнификантно

($p < 0.001$). Овој количник кај жените со КАБ изнесува 0.93 ± 0.21 и е за 78.8% повисок во однос на истиот добиен за женската контролна група, кој изнесува 0.52 ± 0.08 , што исто така е високо статистички сигнификантно ($p < 0.001$).

Иако вредноста на аполипотеинскиот фактор на ризик кај мажите со КАБ е за 16.1% повисока во однос на жените со истата патологија, сепак таа разлика не е статистички значајна ($p > 0.05$). Нема полова разлика во однос на вредноста на овој параметар ниту во рамките на контролната група, каде исто така кај мажите се регистрирани повисоки вредности во однос на испитаниците од женски пол и тоа за 13.5%, но без статистичка значајност ($p > 0.05$).

Факторот на ризик детерминиран со концентрациите на ароА1 и ароВ кај мажите на хемодијализа изнесува 0.82 ± 0.30 и е за 39.0% повисок во однос на истиот добиен за машката контролна група, а разликата е статистички сигнификантна ($p < 0.025$). Не е регистрирана сигнификантна разлика помеѓу вредностите на овој параметар добиени за мажите на хемодијализа и мажите со КАБ ($p > 0.05$), иако хемодијализните болни имаат за 24.1% пониски вредности во однос на пациентите со КАБ.

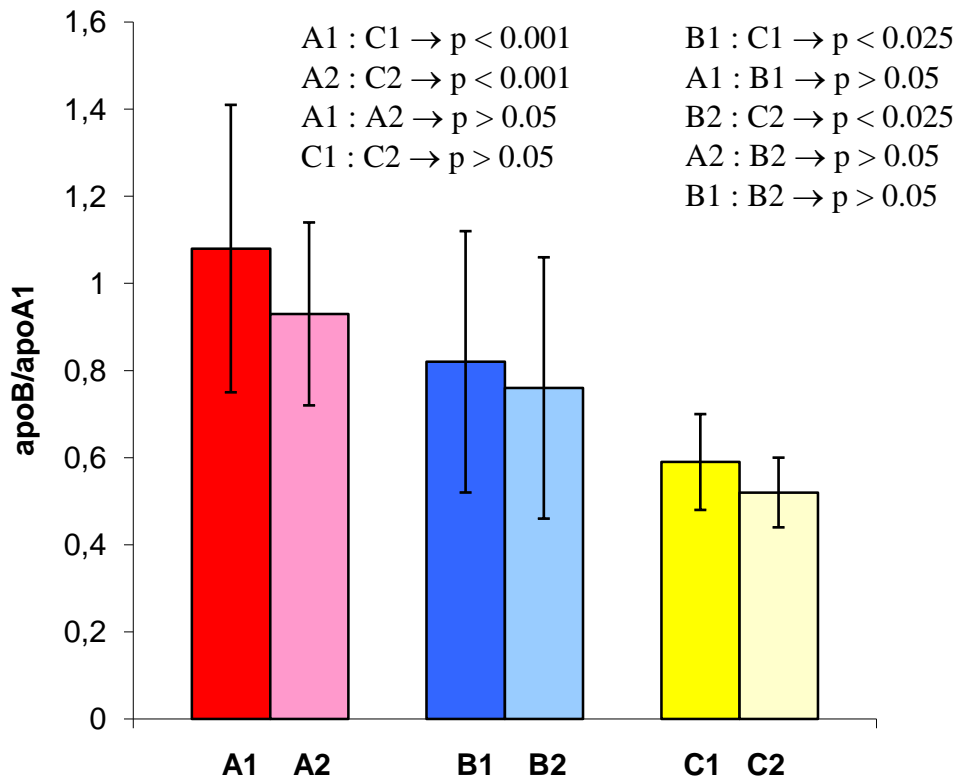
Количникот ароВ/ароА1 кај пациентките на хемодијализа изнесува 0.76 ± 0.30 и е за 46.2% повисок во однос на истиот добиен за женската контролна група, што е статистички сигнификантно ($p < 0.025$). Овој параметар кај жените на хемодијализа е за 18.3% понизок во однос на жените со КАБ, но оваа разлика не е статистички значајна ($p > 0.05$).

Иако мажите на хемодијализа имаат повисок аполипотеински фактор на ризик во однос на соодветната група од женски пол и тоа за 7.9%, сепак оваа разлика не е статистички сигнификантна ($p > 0.05$).

Овие резултати се прикажани во табелата број 16 и на графикот број 15.

Табела број 16: Вредности на количникот ароВ/ароА1 кај пациентите со КАБ, пациентите на хемодијализа и кај здравите испитаници

	пациенти со КАБ	пациенти на хемодијализа	контролна група
мажи	1.08 ± 0.33	0.82 ± 0.30	0.59 ± 0.11
жени	0.93 ± 0.21	0.76 ± 0.30	0.52 ± 0.08



ЛЕГЕНДА:

A1: мажи со КАБ
A2: жени со КАБ
B1: мажи на хемодијализа
B2: жени на хемодијализа
C1: машка контролна група
C2: женска контролна група

График број 15: Аполипопротеински фактор на ризик кај пациентите со КАБ, хемодијализните болни и кај здравите испитаници

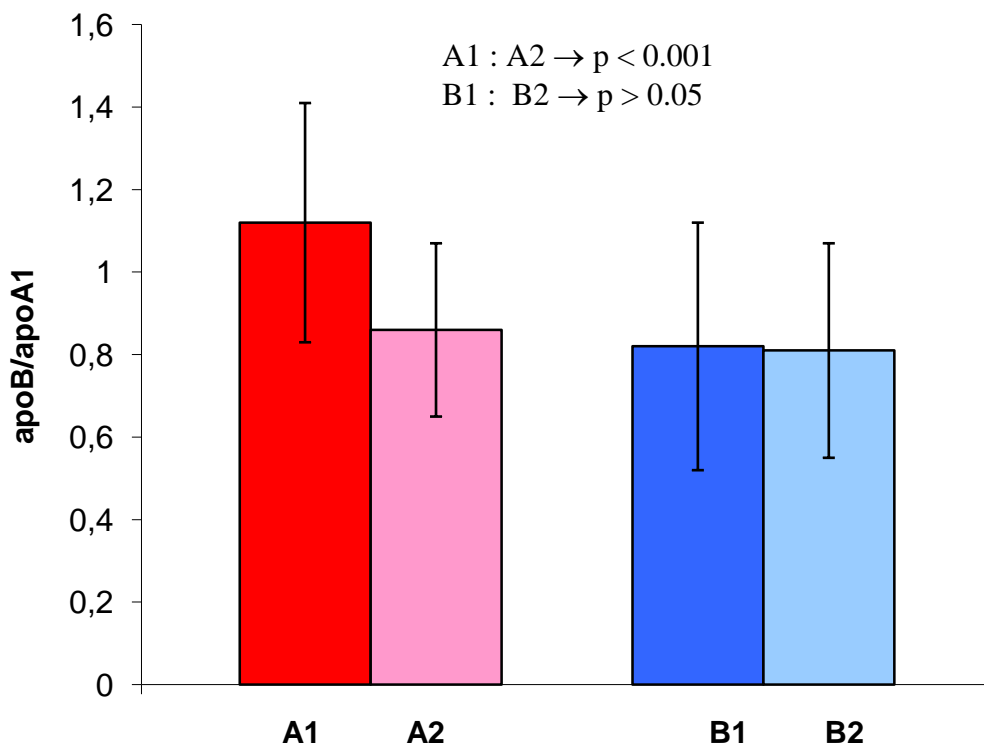
Терапијата со ловастатин предизвика високо сигнификантна промена на односот ароВ/ароА1 ($p < 0.001$), при што неговата вредност опадна од 1.12 ± 0.29 на 0.86 ± 0.21 . Ова, изразено во проценти, претставува опаѓање за 23.2%.

Наспроти ова, антиоксидантната терапија не доведе до значајни промени на аполипопротеинскиот фактор на ризик ($p > 0.05$).

Табеларниот и графичкиот приказ на овие резултати се дадени во табелата број 17 и графикот број 16.

Табела број 17: Влијание на ловастатинот кај пациентите со примарна дислипидемија и на антиоксидантната терапија кај пациентите на хемодијализа врз количникот ароВ/ароА1

	терапија со ловастатин	антиоксидантна терапија
пред терапија	1.12 ± 0.29	0.82 ± 0.30
после 6 недели	0.86 ± 0.21	0.81 ± 0.26



Л Е Г Е Н Д А:

A1: пред терапија со ловастатинот
A2: по 6 недели примање на ловастатинот
B1: пред антиоксидантната терапија
B2: по 6 недели примање на антиоксидантната терапија

График број 16: Влијание на ловастатинот кај пациентите со примарна дислипидемија и на антиоксидантната терапија кај пациентите на хемодијализа врз вредноста на аполипопротеинскиот фактор на ризик

5. 3. 9. Липопротеин (а)

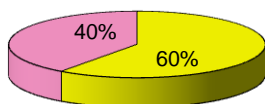
Резултатите кои ги добивме за концентрацијата на липопротеинот (а) [Lp(a)] кај различните групи испитници се во склад со податоците од литературата кои говорат дека кај различни индивидуи концентрациите на овој параметар се движат од немерливи вредности, па сè до екстремно високи концентрации од над 150 mg/dl, при што како нормални се прифатени вредностите кои се движат од 0-30 mg/dl.

Кај мажите со КАБ концентрацијата на Lp(a) изнесува 30.1 ± 23.6 mg/dl и е за 85.8% повисока од измерената кај машката контролна група, која изнесува 16.2 ± 8.9 mg/dl, при што е постигната статистичка сигнификантност ($p < 0.05$). Во рамките на групата мажи со КАБ кај 40% од испитаниците се утврдени концентрации на Lp(a) повисоки од горната референтна граница, но кај ниту еден од нив концентрацијата на овој параметар не ја надмина вредноста од 100 mg/dl. Во рамките пак

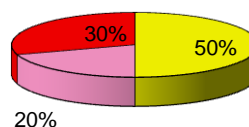
на машката контролна група само кај 5% од испитаниците е регистрирана сосема благо покачена концентрација на Lp(a).

За групата пациентки со КАБ е карактеристично тоа што дури 50% од нив имаат покачени концентрации на Lp(a), при што кај 30% се регистрирани екстремно високи вредности од над 100 mg/dl. Овие резултати статистички значајно се разликуваат од резултатите добиени за женската контролна група ($p < 0.05$), каде исто како и кај соодветната група од машки пол, само кај 5% од испитаничките е измерена сосема благо покачена концентрација на Lp(a). Концентрацијата на Lp(a) кај женската контролна група изнесува 14.8 ± 8.5 mg/dl и статистички значајно не се разликува од добиената за машката контролна група ($p > 0.05$). Не е утврдена статистички значајна полова разлика во однос на концентрацијата на Lp(a) ниту помеѓу пациентите со КАБ ($p > 0.05$).

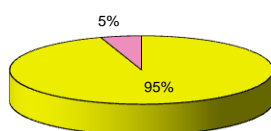
Сите овие резултати графички се прикажани на слика број 1.



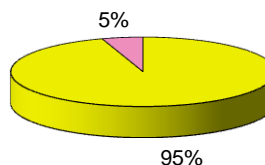
A1) мажи со КАБ



A2) жени со КАБ



C1) машка контролна група



C2) женска контролна група



$Lp(a) \leq 30.0$ mg/dl

$Lp(a)$ од 30.1 - 100.0 mg/dl

$$Lp(a) > 100.0 \text{ mg/dl}$$

$$A1 : C1 \rightarrow p < 0.05$$

$$A2 : C2 \rightarrow p < 0.05$$

$$A1 : A2 \rightarrow p > 0.05$$

$$C1 : C2 \rightarrow p > 0.05$$

Слика број 1: $Lp(a)$ кај пациентите со КАБ и кај здравите испитаници од двата пола

Како резултат на терапијата со ловастатинот не е утврдена статистички сигнификантна промена на концентрацијата на $Lp(a)$ ($p > 0.05$).

5. 3. 10. Тотален антиоксидантен статус

Кај пациентите со КАБ од машки пол вредноста за тоталниот антиоксидантен статус (TAOS) изнесува $1.29 \pm 0.14 \text{ mmol/l}$ и е за 7.9% пониска во однос на машката контролна група, каде се измерени $1.40 \pm 0.09 \text{ mmol/l}$, што е статистички сигнификантно ($p < 0.01$). Вредноста на TAOS кај жените со КАБ изнесува $1.17 \pm 0.11 \text{ mmol/l}$ и е за 12.7% пониска во однос на женската контролна група, каде истата изнесува $1.34 \pm 0.12 \text{ mmol/l}$, што исто така е статистички сигнификантно ($p < 0.001$).

Вредноста на TAOS кај жените со КАБ е значајно пониска во однос на соодветната група од машки пол ($p < 0.025$) и тоа за 9.3%. Вредноста на овој параметар кај здравите испитаници од женски пол е исто така пониска во однос на машката контролна група, но само за 4.3%, што не е статистички сигнификантно ($p > 0.05$).

Највисоки вредности на TAOS се измерени кај пациентите на хемодијализа. При тоа кај хемодијализните болни од машки пол TAOS

изнесува 1.79 ± 0.19 mmol/l, што е за 27.9% повеќе во однос на машката контролна група и за 38.8% повеќе во однос на мажите со КАБ, а разликите се високо сигнификантни ($p < 0.001$).

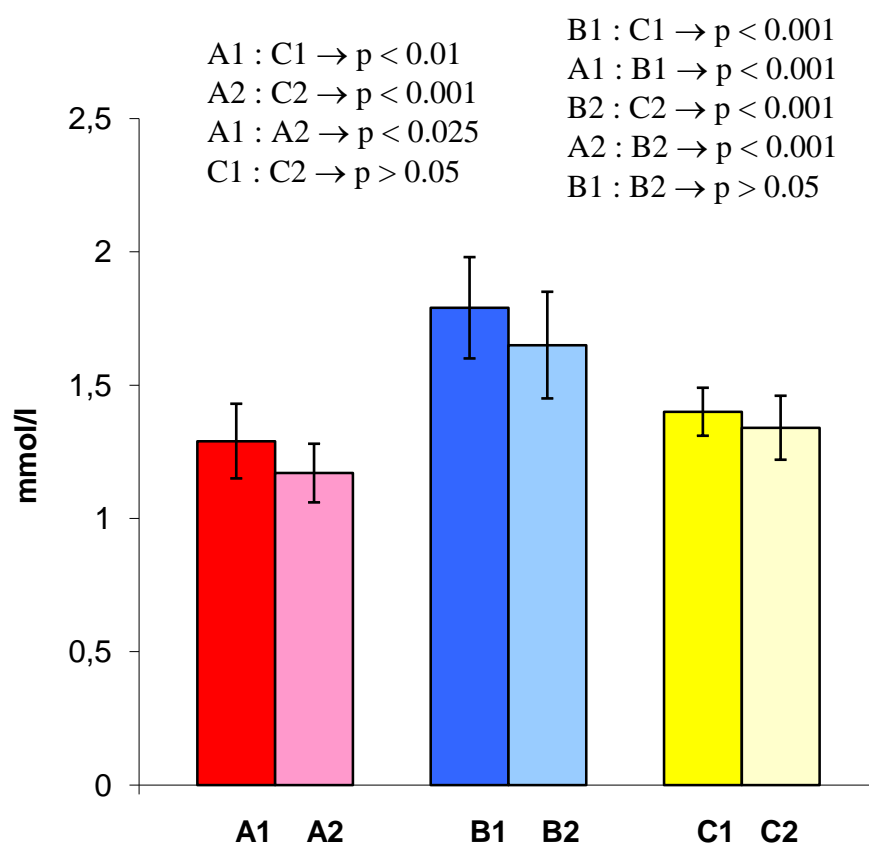
Кај пациентките на хемодијализа вредноста на TAOS изнесува 1.65 ± 0.20 mmol/l и е за 23.1% повисока во однос на женската контролна група, што е исто така високо статистички сигнификантно ($p < 0.001$). Високо статистички значајна е и разликата помеѓу вредностите на овој параметар добиени за жените на хемодијализа и жените со КАБ ($p < 0.001$), при што кај хемодијализите болни се регистрирани за 41.0% повисоки вредности на TAOS во однос на пациентките селектирани за реваскуларизација на миокардот.

Пациентите на хемодијализа од женски пол имаат пониска вредност на TAOS во однос на соодветната група од машки пол и тоа за 7.8%, меѓутоа разликата не е статистички значајна ($p > 0.05$).

Сите овие резултати се прикажани во табелата број 18, а нивниот графички приказ е даден со помош на графикот број 17.

Табела број 18: Вредности на TAOS (mmol/l) кај пациентите со КАБ, пациентите на хемодијализа и кај здравите испитаници

	пациенти со КАБ	пациенти на хемодијализа	контролна група
мажи	1.29 ± 0.14	1.79 ± 0.19	1.40 ± 0.09
жени	1.17 ± 0.11	1.65 ± 0.20	1.34 ± 0.12



ЛЕГЕНДА:

A1: мажи со КАБ

A2: жени со КАБ

B1: мажи на хемодијализа

B2: жени на хемодијализа

C1: машка контролна група

C2: женска контролна група

График број 17: Вредности на TAOS кај пациентите со КАБ, хемодијализните болни и кај здравите испитаници

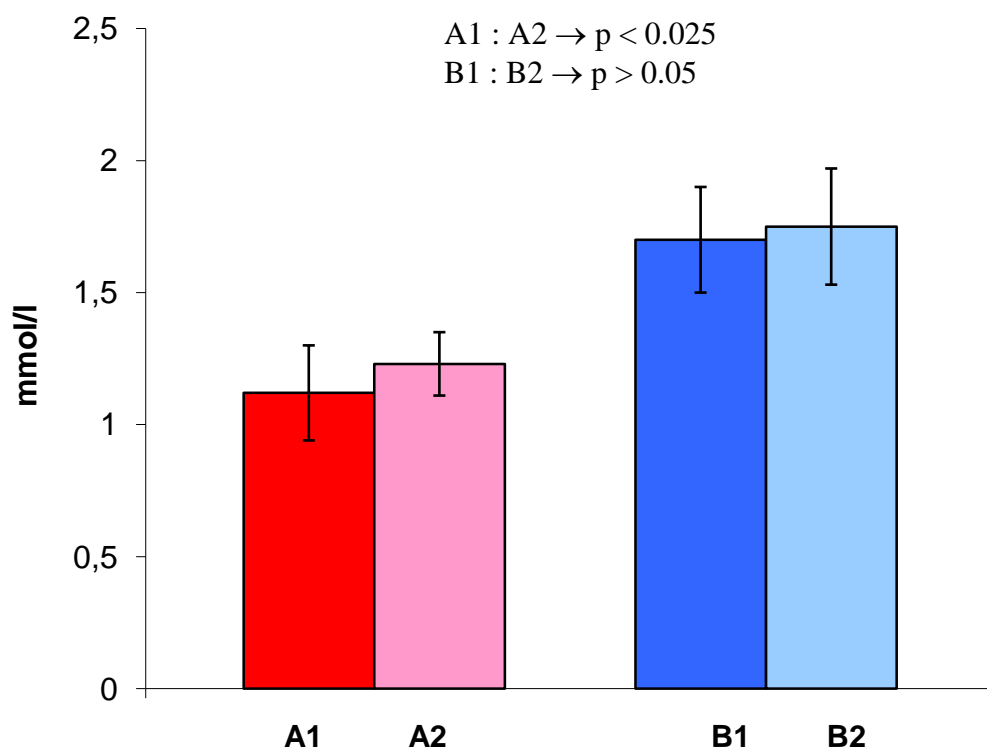
Терапијата со ловастатин кај пациентите со примарна дислипидемија предизвика сигнификантна промена на TAOS ($p < 0.025$). Пред започнувањето со терапијата вредноста на овој параметар кај дислипидемичните пациенти изнесуваше 1.12 ± 0.18 mmol/l, а по 6 недели беа измерени 1.23 ± 0.12 mmol/l, што претставува зголемување за 9.8%.

Антиоксидантната терапија исто така предизвика зголемување на вредноста на TAOS и тоа од 1.70 ± 0.20 mmol/l пред започнувањето со истата на 1.75 ± 0.22 mmol/l, меѓутоа порастот од 2.9% не е статистички сигнификантен ($p > 0.05$).

Овие резултати се прикажани во табелата број 19 и на графикот број 18.

Табела број 19: Влијание на ловастатинот кај пациентите со примарна дислипидемија и на антиоксидантната терапија кај пациентите на хемодијализа врз вредностите на тоталниот антиоксидантен статус (mmol/l)

	терапија со ловастатин	антиоксидантна терапија
пред терапија	1.12 ± 0.18	1.70 ± 0.20
после 6 недели	1.23 ± 0.12	1.75 ± 0.22



Л Е Г Е Н Д А:

A1: пред терапија со ловастатинот

A2: по 6 недели примање на ловастатинот

B1: пред антиоксидантната терапија

B2: по 6 недели примање на антиоксидантната терапија

График број 18: Влијание на ловастатинот кај пациентите со примарна дислипидемија и на антиоксидантната терапија кај пациентите на хемодијализа врз ТАОС

5. 3. 11. Хидропероксиди

Слично како липопротеинот (a), концентрацијата на органските хидропероксиди измерена во серумските примероци од испитаниците од различните групи варира од речиси немерливи вредности кај испитаниците кај кои ендегената и екзогената антиоксидантна заштита е доволна, па сè до над 500 $\mu\text{mol/l}$ кај пациентите со интензивен оксидативен стрес. Но за разлика од Lp(a) кој веќе долги години е востановен како значаен фактор на ризик за КАБ и за кој се направени бројни студии кои овозможиле да се утврдат неговите референтни вредности или поточно „посакуваните“ концентрации кои не претставуваат дополнителен ризик за појавата на ова заболување, со методата за одредување на органските хидропероксиди која беше користена во нашата клиничка студија тоа не беше случај. Имено, нашата метода е сосема нова, односно производството на реагенсите кои ние ги користевме започна во 2000 година, што, заедно со специфичноста на добиените резултати ја наметна потребата за одредување на референтни вредности на овој параметар за нашата лабораторија. За таа цел беа искористени резултатите добиени за здравите испитаници од двата пола.

Концентрацијата на хидропероксидите кај машката контролна група изнесува $20.6 \pm 12.3 \mu\text{mol/l}$ и статистички сигнификантно не се разликува од истата кај женската контролна група ($p > 0.05$), каде се измерени $26.3 \pm 17.8 \mu\text{mol/l}$. Добиените резултати овозможуваат обединување на овие две групи, при што концентрацијата на хидропероксидите кај здравите испитаници, без оглед на полот, изнесува $22.9 \pm 14.8 \mu\text{mol/l}$. Бидејќи резултатите добиени за здравите испитаници ја следат Гаусовата крива на нормалната распределба, нашата референтна вредност за концентрацијата на органските хидропероксиди ќе изнесува од 0 - 55 $\mu\text{mol/l}$.

Концентрацијата на органските хидропероксиди кај мажите со КАБ сигнификантно не се разликува во однос на измерената кај машката контролна група ($p > 0.05$), при што само кај 15% од пациентите се измерени повисоки концентрации од горната референтна вредност, а кај ниту еден од нив не е регистрирана

екстремно висока концентрација од над 300 $\mu\text{mol/l}$. Благо покачена концентрација на хидропероксидите е измерена само кај 5% од здравите испитаници од машки пол.

Наспроти ова, жените со КАБ имаат сигнификантно повисоки концентрации на хидропероксидите во однос на соодветната контролна група ($p<0.01$), при што 55% од нив имаат зголемена серумска концентрација на овој параметар, односно кај 20% се регистрирани екстремно високи концентрации од над 300 $\mu\text{mol/l}$, кои укажуваат на постоење на интензивен оксидативен стрес. Во рамките на женската контролна група само кај 5% од испитаничките е измерена благо покачена концентрација на овој параметар.

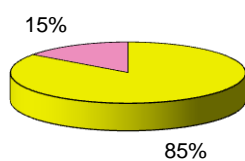
Половата разлика во однос на концентрацијата на органските хидропероксиди кај пациентите со КАБ е статистички сигнификантна ($p<0.01$).

Во рамките на групата мажи на хемодијализа кај 45% од пациентите се измерени покачени концентрации на хидропероксидите, но кај ниту еден од нив не е регистрирана концентрација поголема од 300 $\mu\text{mol/l}$. Вредностите добиени за мажите на хемодијализа се значајно повисоки во однос на машката контролна група ($p<0.01$), но и во однос на мажите со КАБ ($p<0.05$).

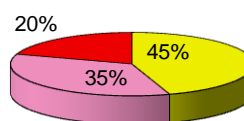
Во рамките на групата жени на хемодијализа кај 70% од пациентките се измерени покачени концентрации на овој параметар, односно кај 40% од нив се измерени екстремно високи вредности, што статистички сигнификантно се разликува во однос на соодветната контролна група ($p<0.01$), но не и во однос на жените со КАБ ($p>0.05$).

Полова разлика во однос на концентрацијата на хидропероксидите кај пациентите на хемодијализа не е регистрирана ($p>0.05$).

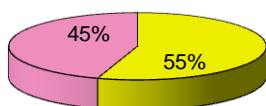
Сите овие резултати графички се прикажани на сликата број 2.



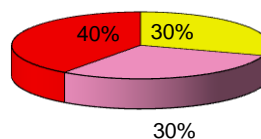
A1) мажи со КАБ



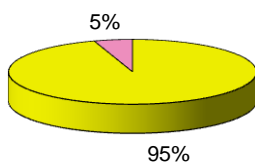
A2) жени со КАБ



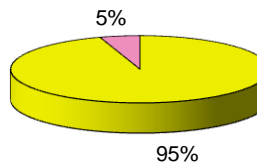
B1) мажи на хемодијализа



B2) жени на хемодијализа



C1) машка контролна група



C2) женска контролна група



хидропероксиди $\leq 55 \mu\text{mol/l}$

хидропероксиди од 56 - 300 $\mu\text{mol/l}$

хидропероксиди $> 300 \mu\text{mol/l}$

A1 : C1 $\rightarrow p > 0.05$

A2 : C2 $\rightarrow p < 0.01$

A1 : A2 $\rightarrow p < 0.01$

C1 : C2 $\rightarrow p > 0.05$

B1 : C1 $\rightarrow p < 0.01$

A1 : B1 $\rightarrow p < 0.05$

B2 : C2 $\rightarrow p < 0.01$

A2 : B2 $\rightarrow p > 0.05$

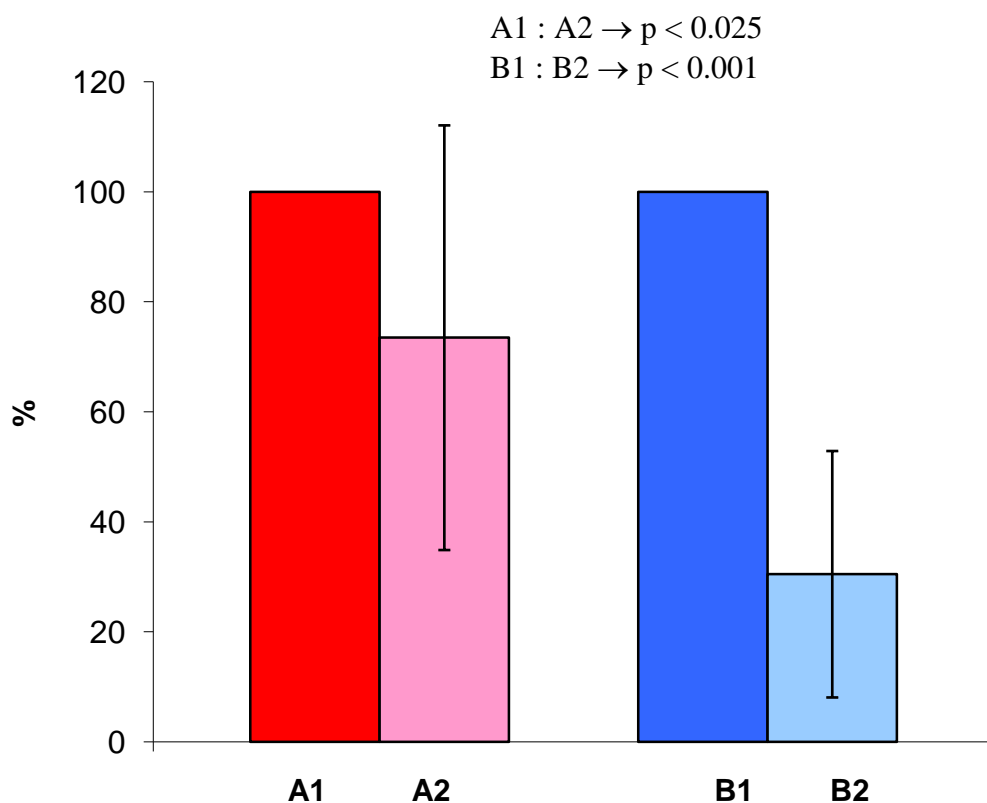
B1 : B2 $\rightarrow p > 0.05$

Слика број 2: Хидропероксиди кај пациентите со КАБ, хемодијализните болни и кај контролната група

Терапијата со ловастатин предизвика статистички значајно опаѓање на серумските концентрации на органските хидропероксиди кај пациентите со дислипидемија ($p < 0.025$) и тоа во просек за 26.5% во однос на вредностите измерени пред терапијата.

Мошне задоволителни резултати беа постигнати кај хемодијализните болни, кај кои антиоксидантната терапија предизвика високо сигнификантно намалување на концентрацијата на хидропероксидите ($p < 0.001$) и тоа во просек за 69.5% во однос на почетните вредности.

Графичкиот приказ на овие резултати е даден со графикот број 19.



Л Е Г Е Н Д А:

A1: пред терапија со ловастатинот
A2: по 6 недели примање на ловастатинот
B1: пред антиоксидантната терапија
B2: по 6 недели примање на антиоксидантната терапија

График број 19: Влијание на ловастатинонот кај пациентите со примарна дислипидемија и на антиоксидантната терапија кај хемодијализните болни врз серумските концентрации на органските хидропероксиди

5. 3. 12. Автоантитела против оксидираните LDL честички

Концентрацијата на автоантителата против оксидираните LDL честички (anti-oxLDL) кај пациентите со КАБ од машки пол изнесува 262 ± 160 mU/ml и е за 58.8% повисока во однос на измерената кај машката контролна група, каде се измерени 165 ± 77 mU/ml, што е статистички сигнификантно ($p < 0.05$). Меѓутоа, со споредување на резултатите добиени за жените со КАБ и контролната група од женски пол не е регистрирана статистичка сигнификантност ($p > 0.05$). Имено, кај пациентките со КАБ титарот на овие автоантитела изнесува 181 ± 121 mU/ml и е само за 7.1% повисок во однос на измерениот кај здравите испитанички, каде се измерени 169 ± 68 mU/ml.

Иако мажите со КАБ имаат за 44.8% повисоки концентрации на anti-oxLDL во однос на соодветната група од женски пол, сепак оваа разлика не е статистички сигнификантна ($p > 0.05$), додека разликата помеѓу вредностите на овој параметар добиени за машката и женската контролна група е незначителна ($p > 0.05$).

Кај пациентите на хемодијализа од машки пол концентрацијата на anti-oxLDL изнесува 282 ± 177 mU/ml и е за 70.9% повисока во однос на измерената кај машката контролна група, што е статистички сигнификантно ($p < 0.05$). Во однос на мажите со КАБ, пациентите на хемодијализа од машки пол имаат за 7.6% повисоки вредности на anti-oxLDL, но без статистичка значајност ($p > 0.05$).

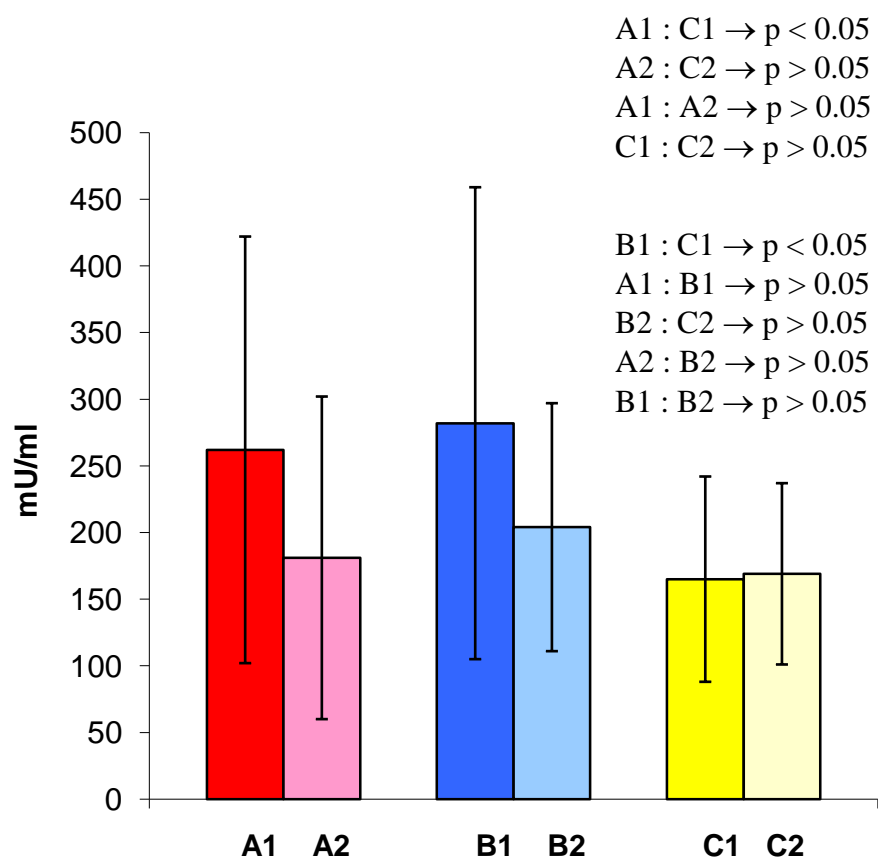
Вредноста на anti-oxLDL кај пациентките на хемодијализа изнесува 204 ± 93 mU/ml и иако е за 20.7% повисока во однос на женската контролна група, сепак оваа разлика не е статистички сигнификантна ($p>0.05$). Овие пациентки имаат исто така за 12.7% повисоки вредности на anti-oxLDL во однос на жените со КАБ, но ниту оваа разлика не е значајна ($p>0.05$).

Титарот на anti-oxLDL кај мажите на хемодијализа е за 38.2% повисок во однос на жените со истата патологија, но без статистичка значајност ($p>0.05$).

Резултатите од овие истражувања се прикажани во табелата број 20, а нивниот графички приказ е даден со помош на графикот број 20.

Табела број 20: Автоантитела против оксидираните LDL честички (mU/ml) кај пациентите со КАБ, кај пациентите на хемодијализа и кај здравите испитаници

	пациенти со КАБ	пациенти на хемодијализа	контролна група
мажи	262 ± 160	282 ± 177	165 ± 77
жени	181 ± 121	204 ± 93	169 ± 68



Л Е Г Е Н Д А:

A1: мажи со КАБ

A2: жени со КАБ

B1: мажи на хемодијализа

B2: жени на хемодијализа

C1: машка контролна група

C2: женска контролна група

График број 20: Anti-oxLDL кај пациентите со КАБ, хемодијализните болни и кај здравите испитаници

Со примена на истиот метод како кај органските хидропероксиди, одредени се референтните вредности и за anti-oxLDL, при што е утврдено дека тие изнесуваат од 30-300 mU/ml.

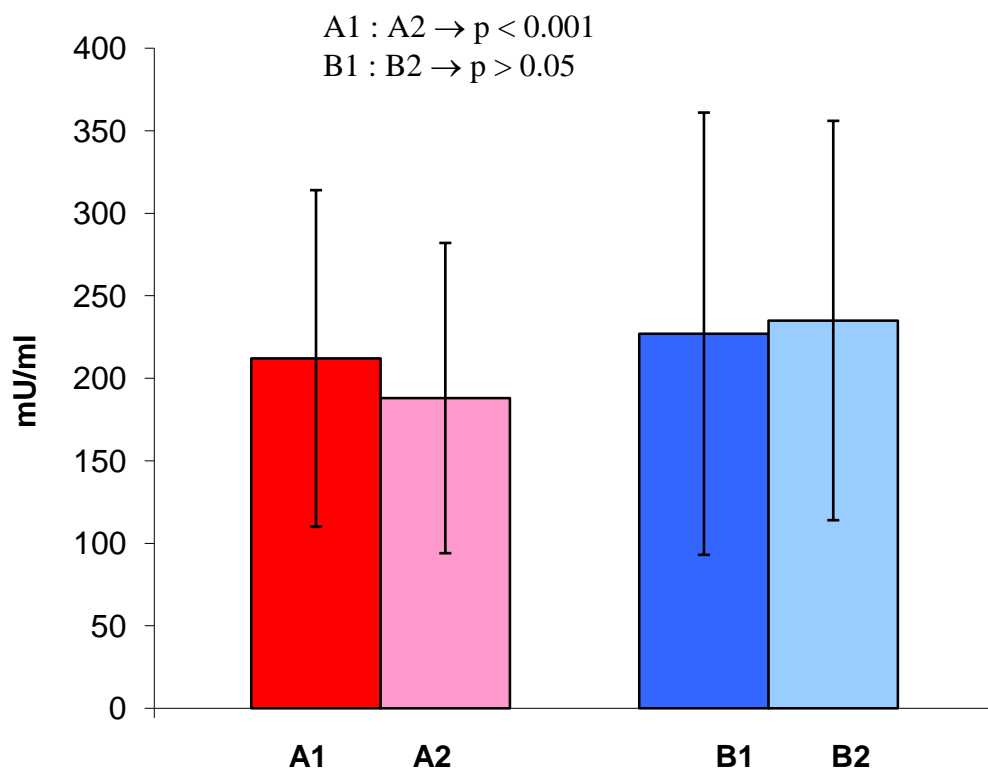
Примената на ловастатинот кај пациентите со примарна дислипидемија предизвикува умерено, но високо статистички сигнификантно ($p < 0.001$) опаѓање на титарот на anti-oxLDL и тоа за 11.3%, при што пред започнувањето со терапијата беа измерени 212 ± 102 mU/ml, додека 6 недели подоцна вредноста на овој параметар изнесуваше 188 ± 94 mU/ml.

За разлика од ловастатинот, антиоксидантната терапија кај пациентите на хемодијализа значајно не влијае врз концентрациите на anti-oxLDL. Кај овие пациенти пред започнувањето со терапијата беа измерени 227 ± 134 mU/ml, а по 6 недели вредноста на anti-oxLDL изнесуваше 235 ± 121 mU/ml, односно беше повисока за 3.5%, меѓутоа без статистичка значајност ($p > 0.05$).

Овие резултати табеларно се прикажани во табелата број 21, а нивниот графички приказ е даден со графикот број 21.

Табела број 21: Влијание на ловастатинот кај пациентите со примарна дислипидемија и на антиоксидантната терапија кај пациентите на хемодијализа врз титарот на anti-oxLDL (mU/ml)

	терапија со ловастатин	антиоксидантна терапија
пред терапија	212 ± 102	227 ± 134
после 6 недели	188 ± 94	235 ± 121



Л Е Г Е Н Д А:

A1: пред терапија со ловастатинот

A2: по 6 недели примање на ловастатинот

B1: пред антиоксидантната терапија

B2: по 6 недели примање на антиоксидантната терапија

График 21:

Влијание на ловастатинот кај пациентите со примарна дислипидемија и на антиоксидантната терапија кај пациентите на хемодијализа врз титарот на anti-oxLDL

5. 4. ДИСКУСИЈА

Поминаа речиси сто години од револуционерното откритие на Windaus кој во 1910 година го утврди присуството на високи концентрации на холестерол во атероматозните промени на аортата. Во годините што следуваа бројни истражувачи низ целиот свет неуморно работеа врз откривањето на сложените биохемиско-физиолошки процеси кои што лежат во основата на атерогеноста на холестеролот. Паралелно со добивањето на сè поцврсти докази дека високите концентрации на холестерол во крвната плазма претставуваат причина за појава и напредување на атероматозните промени на артериските крвни садови, интензивно се работеше и на усовршување на методите за одредување на овој параметар во клиничката пракса. Старите методи кои беа долготрајни и бараа екстракција со органски растворувачи (Tietz, 1976 год.), сега се заменети со брзи ензимски тестови кои се одликуваат со извонредна точност и висока прецизност, со што е овозможено рутинско одредување на концентрацијата на холестеролот кај голем број на пациенти. За интерпретација на добиените резултати важно е да се нагласи разликата помеѓу нормалните и целните, односно посакуваните серумски концентрации на вкупниот холестерол.

Доколку за холестеролот, како впрочем и за другите параметри кои го детерминираат липидниот статус кај еден пациент би се применила вообичаената метода за одредување на нормалните вредности преку одбирање на доволно голем репрезентативен примерок од испитуваната популација, составен од наизглед здрави испитаници и без клинички знаци на било какво заболување, а особено без знаци за постоење на КАБ (Tietz, 1976 год.), така добиените

нормални вредности значително би се разликувале од вредностите кои експертите од Американската Национална Програма за Холестерол (National Cholesterol Education Program, 2001 год.) ги препорачуваат како посакувани односно целни вредности. Кај популациите кај кои е вообичаена исхраната богата со холестерол и заситени масни киселини и кои физички се малку активни, секако дека вака добиените "нормални" вредности на вкупниот холестерол, LDL-холестеролот и триацилглицеролите ќе бидат повисоки, а на HDL-холестеролот ќе бидат пониски од посакуваните. Покрај животниот стил, друга причина за ваквата разлика помеѓу "нормалните" и целните вредности е специфичноста на атеросклерозата, која претставува заболување што се одликува со една долга асимптоматска фаза, која може да трае и долга низа години, но и специфичноста на холестеролот и на останатите параметри кои го дефинираат липидниот статус, а чии патолошки концентрации не претставуваат причина за неминовна појава на КАБ, туку се само еден од многубројните фактори на ризик за појавата на ова заболување.

Имајќи предвид дека препораките на Американската Национална Програма за Холестерол произлегуваат од сумирањето на резултатите од многубројните истражувања на ова поле со кои е докажано дека препорачаните посакувани и целни вредности го сведуваат на најнизок степен ризикот за појава на КАБ или пак за појава на акутни коронарни синдроми кај заболените пациенти, нивното прифаќање како "нормални" вредности би значело голем чекор напред како во примарната така и во секундарната превенција на ова заболување, а со цел што порано да се идентификуваат пациентите со ризичен липиден статус и на време да се почне со превентивното делување. Прифаќајќи ги овие препораки, во нашиот научноистражувачки проект како нормолипидемични во рамките на машката и женската контролна група беа вклучени само оние испитаници кај кои вкупниот холестерол беше понизок од 5.2 mmol/l, триацилглицеролите беа пониски од 1.7 mmol/l, HDL-холестеролот повисок од 1.00 mmol/l, а LDL-холестеролот понизок од 4.1 mmol/l. Токму ваквиот дизајн на истражувањето ги

објаснува високо сигнификантните разлики во вредностите на вкупниот холестерол, триацилглицеролите, HDL-холестеролот, LDL-холестеролот и nonHDL-холестеролот помеѓу пациентите со КАБ селектирани за реваскуларизација на миокардот и соодветните контролни групи.

Половата разлика во однос на морбидитетот и морталитетот од КАБ е значајна и е во корист на женскиот пол кај кој многу поретко и подоцна во животот се јавува ова заболување (Wilson и сор., 1998 год.). Современата наука сè уште нема прецизен одговор за причината за постоењето на ваквата полова разлика, а како можни фактори се наведуваат естрогените хормони, како и повисоките серумски концентрации на HDL-холестеролот во однос на мажите. Во рамките на нашето истражување беше регистрирана полова разлика на дел од испитуваните параметри кај пациентите со КАБ селектирани за реваскуларизација на миокардот, со што се отвараат нови перспективи за проучување на оваа проблематика.

Во рамките на основните параметри кои го дефинираат липидниот статус (вкупниот холестерол, триацилглицеролите, HDL-холестеролот и LDL-холестеролот), полова разлика кај пациентите со КАБ регистриравме само за HDL-холестеролот, кој беше сигнификантно понизок кај мажите во однос на пациентите од женски пол. При тоа, концентрациите на HDL-холестеролот кај мажите со КАБ беа исклучително ниски и со највисок степен на статистичка сигнификантност во однос на останатите параметри кои го детерминираат липидниот статус, се разликуваа од вредностите измерени кај машката контролна група. Овие резултати се во прилог на препораките за задолжително одредување на комплетниот липиден статус, а не само на вкупниот холестерол и триацилглицеролите, со што би се овозможила рана идентификација на пациентите со патолошки вредности на холестеролот во заштитната липопротеинска фракција. Методата на преципитација за одредување на концентрацијата на HDL-холестеролот, иако е подолготрајна во однос на директните методи, сепак може успешно да се применува во

клиничката пракса, за што пресудно влијание имаат нејзината голема прецизност, како и релативно ниската цена на чинење.

Покрај рутински одредуваните параметри од липидниот статус, во рамките на ова истражување беа одредувани и серумските концентрации на липопротеинските носачи: аполипопротеинот A1 (apoA1), кој претставува основен липопротеински носач на заштитната HDL фракција и аполипопротеинот B (apoB), кој е основниот носач во рамките на LDL и на VLDL фракциите. Како што може да се види од добиените резултати, тие претставуваат потврда на резултатите кои претходно ги добивме за вкупниот холестерол, HDL-холестеролот, LDL-холестеролот и триацилглицеролите. Имено, кај пациентите со КАБ беа регистрирани сигнификантно повисоки концентрации на apoB и пониски концентрации на apoA1 во однос на соодветните контролни групи. Половата разлика во однос на серумските концентрации на холестеролот во HDL фракцијата кај пациентите заболени од КАБ беше потврдена со тоа што кај жените со ова заболување беа измерени сигнификантно повисоки концентрации на apoA1 во однос на соодветната група од машки пол. Со пресметувањето на аполипопротеинскиот фактор на ризик, како мошне значаен параметар, овозможена е полесна интерпретација на добиените резултати, односно полесно идентификување на пациентите кај кои односот на овие аполипопротеини е патолошки, што претставува зголемен ризик за КАБ. Што се однесува до методите за одредување на apoA1 и apoB, како едни од значајните параметри за предвидување на ризикот од КАБ, треба да се нагласи фактот дека добиените резултати сè уште зависат од изборот на реагенсите и инструментот. Меѓутоа, нашето искуство покажа дека со користење на реагенсите од фирмата DADE BEHRING и биохемискиот анализатор DIMENSION AR се постигнува висока прецизност, со што е овозможена пошироката примена на овие две методи.

Одредувањето на липидниот статус во рамките на нашето истражување беше проширено и со одредување на серумските концентрации на липопротеинот (a) [Lp(a)]. Добиените резултати

укажуваат на неопходноста од рутинско одредување на концентрацијата на овој параметар, барем кај помладите пациенти со фамилијарна историја за прерана КАБ, а со цел на време да се идентификува присуството на овој фактор на ризик, кој е исклучиво генетски детерминиран (Marcovina и сор., 1999 год.). Иако во консултираната литература наоѓаме податоци за потребата од стандардизирање на методите за одредување на концентрацијата на Lp(a) (Craig и сор., 1998 год.), сепак нашите искуства со користење на реагенси од различни производители говорат дека добиените резултати се репродуцибилни.

За одредување на оксидативниот статус кај испитуваните пациенти и кај здравите испитаници ги користевме методите за одредување на тоталниот антиоксидантен статус (TAOS) и на концентрацијата на серумските хидропероксиди. При тоа треба да се нагласи дека методата за одредување на TAOS покажуваше добра прецизност во иста серија, меѓутоа прецизноста во различни серии беше нешто послаба, со што беше отежната интерпретацијата на добиените резултати. Наспроти ова, методата за одредување на концентрацијата на серумските хидропероксиди покажа исклучително висока прецизност, како во иста серија, така и во различни серии. Со ваквите карактеристики, а и со тоа што брзо и едноставно се изведува, оваа метода може успешно да ја замени флуориметриската метода за одредување на MDA во клиничката пракса.

Можноста китот OxyStat за одредување на концентрацијата на хидропероксидите да се користи за одредување на овој параметар во било кој биолошки матерјал, го прави истиот погоден за користење и во рамките на различни експериментални студии.

Во однос на интензитетот на оксидативниот стрес повторно беше регистрирана статистички сигнификантна полова разлика кај пациентите со КАБ, но наспроти резултатите добиени за HDL-холестеролот и за apoA1, во овој случај жените беа тие кои имаа понеповолен оксидативен статус во однос на пациентите од машки пол. Постои веројатност дека интензивната липидна пероксидација

регистрирана кај пациентките со КАБ и тоа во облик на зголемена концентрација на серумските хидропероксиди и намален TAOS, го надминува заштитно влијание на факторите поврзани со женскиот пол, без оглед на нивната природа, со што се зголемува степенот на ризик. Во прилог на ова тврдење се и бројните податоци од литературата кои ја поткрепуваат т.н. "оксидативна хипотеза", а кои говорат дека неповолниот оксидативен статус, односно оксидативниот стрес, делува проатерогено (Witztum, 1994 год.; Reaven и Witztum, 1996 год.).

За разлика од серумските хидропероксиди, титарот на автоантителата против оксидираните LDL честички беше сигнификантно повисок кај мажите со КАБ во однос на машката контролна група, но не и кај жените со истата патологија во однос на соодветната група здрави испитаници. Слични резултати биле добиени и од страна на Wu и соработниците, кои во 1997 година утврдиле дека anti-oxLDL претставуваат независен предиктор за појава на инфаркт на миокардот кај 50-годишни мажи, но не даваат податоци за испитаници од женски пол. Ваквите резултати наведуваат на заклучокот дека зголемените серумски концентрации на автоантителата против оксидираните LDL честички говорат за зголемен ризик за појава на КАБ, што во поголема мерка се манифестира кај машкиот пол. Во прилог на ова тврдење е и фактот што единствено во рамките на групата мажи заболени од КАБ регистриравме статистички сигнификантна позитивна корелација ($r=0.52$; $p<0.05$) помеѓу концентрацијата на anti-oxLDL и аполипопротеинскиот фактор на ризик.

Од резултатите кои ги добивме во оваа прва фаза од нашето истражување следува заклучокот дека за одредување на степенот на атерогениот ризик кој е резултат на зголемената липидна пероксидација и на автоимуниот карактер на атерогенезата, без оглед на полот на испитуваните пациенти, неопходно е паралелно одредување и на двата параметри: концентрацијата на серумските хидропероксиди и титарот на автоантителата против оксидираните LDL честички. Зголемената концентрација на барем еден од нив говори

дека ризикот за појава и напредување на атероматозните промени на артериските крвни садови кај испитуваниот пациент е зголемен.

Во втората фаза од истражувањето основна цел беше да се утврди влијанието на терапијата со ловастатин врз серумските концентрации на сите испитувани параметри. Како што впрочем и се очекуваше, ловастатинот, кој е моќен инхибитор на синтезата на холестеролот во хепатоцитите, предизвика значително подобрување на липидниот статус кај пациентите со примарна дислипидемија. Тоа се манифестираше со статистички значајно опаѓање на концентрациите на вкупниот холестерол, триацилглицеролите, LDL-холестеролот, nonHDL-холестеролот, apoB, како и на вредноста на аполипопротеинскиот фактор на ризик и со значајно зголемување на концентрацијата на HDL-холестеролот. Концентрациите на apoA1, благо, но несигнификантно се зголемија како резултат на дејството на ловастатинот, додека кај Lp(a) не беше регистрирана промена. При тоа, важно е да се нагласи дека одговорот на терапијата не зависеше од полот на пациентите кои ја примаа истата.

Покрај силното хиполипемично, ловастатинот пројави и благо антиоксидантно дејство, кое се манифестираше преку умерено, но статистички значајно зголемување на тоталниот антиоксидантен статус и намалување на концентрацијата на серумските хидропероксиди, што е во согласност со најновите испитувања за дејството на статините. За антиоксидантното дејство на статините говорат и податоците од литературата (Cortese и соп., 2000 год.; Wassmann и соп., 2002 год.), при што авторите потенцираат дека покрај инхибиторното делување врз синтезата на холестеролот, статините имаат и други позитивни, антиатерогени влијанија: ја намалуваат активноста на тромбоцитите, ја интензивираат фибринолизата, влијаат врз пролиферацијата на мазните мускулни клетки во сидот на артериските крвни садови, го намалуваат степенот на вазоконстрикција на коронарните артерии, ја подобруваат функцијата на ендотелните клетки, делуваат антиоксидантно. Сето ова ги прави статините идеална терапија за пациентите со дислипидемија. Во светлото на овие наши резултати

како и на податоците од литературата, статијата на Steinberg и соработниците (1989 год.) со наднаслов "Beyond cholesterol" добива карактер на визионерско дело. Имено, и покрај тоа што се знае каква е улогата на холестеролот во процесот на атерогенезата, не секој пациент со висока концентрација на овој параметар ќе заболи од КАБ и не секој пациент со КАБ има мошне висока серумска концентрација на холестеролот. Токму затоа научниците во светот се во потрага на оние биохемиски параметри кои "покрај холестеролот" ќе го детерминираат ризикот за појавата на ова заболување. Во таа смисла се и истражувањата во овој проект.

Како резултат на терапијата со ловастатин беше регистрирано исто така и умерено, но статистички значајно опаѓање на концентрацијата на автоантителата против оксидираните LDL честички. Во литературата не најдовме податоци за влијанието на статините врз концентрацијата на anti-oxLDL. Единствено Turk и соработниците во 1999 година ги публикувале резултатите од својата студија, која всушност претставува приказ на случај, со која утврдиле дека успешната долготрајна LDL-афереза доведува до сигнификантно намалување на концентрацијата на anti-oxLDL. Во литературата постојат и податоци дека терапијата со фибрати исто така ја намалува концентрацијата на овие автоантитела (Hoogerbrugge и сор., 1998 год.). Имајќи предвид дека станува збор за различни типови на хиполипемична терапија, се наметнува заклучокот дека нормализирањето на липидниот статус е следено со намалување на титарот на anti-oxLDL кај дислипидемичните пациенти. Овие резултати претставуваат уште една потврда за значењето на автоантителата против оксидираните LDL честички како маркер за степенот на атерогениот ризик.

Бидејќи во вториот дел од истражувањето утврдивме дека ловастатинот, кој има силно хиполипемично и благо антиоксидантно дејство, предизвикува умерено, но сигнификантно опаѓање на anti-oxLDL, само по себе се наметна прашањето за влијанието на

антиоксидантната терапија врз овој параметар, што беше предмет на проучување во третиот дел од студијата.

Од медицински аспект, најоправдано беше антиоксидантната терапија да се примени кај пациентите на хемодијализа, за кои се карактеристични интензивната липидна пероксидација (Canaud и сор., 1999 год.) и атерогениот липиден профил (Tersic и сор., 1997 год.). Кај оваа група пациенти 6-неделната комбинирана антиоксидантна терапија (витамин С и витамин Е) не предизвика сигнификантна промена на испитуваните параметри од липидниот статус, што впрочем беше и очекувано. Наспроти тоа, оваа терапија предизвика значително и статистички високо сигнификантно опаѓање на концентрацијата на серумските хидропероксиди, со што практично значително беше намален интензитетот на оксидативниот стрес кај оваа група пациенти. Сепак, ваквото изразито позитивно влијание на антиоксидантната терапија врз оксидативниот статус не предизвика значајна промена на концентрацијата на anti-oxLDL. Овие резултати ја поткрепуваат претходно изнесената теза дека различните третмани кои го подобруваат липидниот статус (терапија со фибрати, LDL-афереза или терапија со статини) доведуваат до намалување на серумските концентрации на anti-oxLDL, меѓутоа тоа не се случува при антиоксидантната терапија, барем не онаа која беше применета во рамките на нашата клиничка студија кај пациентите на хемодијализа.

За комбинираниот антиоксидантен третман со витамин С и со витамин Е се решивме поради тоа што на тој начин со антиоксидантна заштита се опфаќаат како хидросолубилната, така и липосолубилната фаза. Исто така, податоците од литературата говорат дека ефикасноста на витаминот Е како антиоксиданс е поголема во присуство на витаминот С (Carr и сор., 2000 год.). На тој начин, со релативно мали дози од овие два витамина постигнавме оптимална антиоксидантна заштита кај пациентите на хемодијализа.

Иако постојат податоци за поволното влијание на антиоксидансите, а пред сè на природниот витамин Е во примарната превенција на КАБ (Kushi и сор., 1996 год.), сепак литературните

податоци за примената на антиоксидантната терапија кај пациентите со КАБ, поточно во секундарната превенција, говорат дека дел од авторите се резервирани во поглед на примената на ваквиот третман и ја фаворизираат употребата на статините како докажани препарати со силно антиатерогено дејство. Така, прелиминарните резултати од студијата The Heart Protection Study, кои се објавени оваа година, говорат дека коктелот од антиоксидантни витамини (650 mg витамин Е, 250 mg витамин С и 20 mg β -каротен) нема особено дејство врз КАБ во секундарната превенција, но исто така не се утврдени и негативни ефекти (Collins и сор., 2002 год.). Од друга страна најновите резултати од истражувањата на Cheung и сор., (2001 год.) укажуваат дека додавањето на антиоксидантна терапија кон комбинираниот третман со симвастатин и никотинска киселина кај пациентите со КАБ го блокира одговорот на HDL кон истиот. Ваквите резултати отвораат перспектива за понатамошни научни истражувања на ова поле.

5. 5. ЛИТЕРАТУРА

1. **Abate, N., Vega, G. L. and Grundy, S. M., (1993):** Variability in cholesterol content and physical properties of lipoproteins containing apolipoprotein B-100. *Atherosclerosis*. 104:159-171.
2. **Armstrong, M. L. and Heistad, D. D., (1990):** Animal models of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 85:15-23.
3. **Assmann, G., Schulte, H., Funke, H. and von Eckardstein, A., (1998):** The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J*. 19(suppl M):M8-M14.
4. **Assmann, G., Schulte, H., von Eckardstein. A. and Huang, Y., (1996):** High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis*. 124(suppl 6):S11-S20.
5. **Austin, M. A., Rodriguez, B. L., McKnight, B., McNeely, M. J., Edwards, K. L., Curb, J. D. and Sharp, D. S., (2000):** Low-density lipoprotein particle size, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol as risk factors

for coronary heart disease in older Japanese-American men. *Am J Cardiol.* 86:412-416.

6. **Bakker-Arkema, R. G., Davidson, M. H., Goldstein, R. J., Davignon, J., Isaacsohn, J. L., Weiss, S. R., Keilson, L. M., Brown, W. V., Miller, V. T., Shurzinske, L. J. and Black, D. M., (1996):** Efficacy and safety of a new HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, in patients with hypertriglyceridemia. *JAMA.* 275:128-133.

7. **Beaumont, J. L., (1970):** Auto-immune hyperlipidemia. An atherogenic metabolic disease of immune origin. *Rev Eur Etud Clin Biol.* 15:1037-1041.

8. **Bellazzi, R., Maggi, E., Bellomo, G., Finardi, G., Gazo, A., Nai, M., Romanini, D., Falaschi, F., Frattoni, A. and Perani, G., (1993):** Low-density lipoprotein oxidation and antioxidized LDL antibodies in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial.* 9:312-317.

9. **Benz, D. J., Mol, M., Ezaki, M., Mori-Ito, N., Zelan, I., Miyanohara, A., Friedmann, T., Parthasarathy, S., Steinberg, D., and Witztum, J. L., (1995):** Enhanced levels of lipoperoxides in low density lipoprotein incubated with murine fibroblast expressing high levels of human 15-lipoxygenase. *J Biol Chem.* 270:5191-5197.

10. **Berliner, J., Leitinger, N., Watson, A., Huber, J., Fogelman, A. and Navab, M., (1997):** Oxidized lipids in atherogenesis: formation, destruction and action. *Thromb Haemost.* 78:195-199.

11. **Bevilacqua, M., Bettica, P., Milani, M., Vago, T., Rogolino, A., Righini, V., Santoli, E. and Norbiato, G., (1997):** Effect of fluvastatin on lipids and fibrinolysis in coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 79:84-87.

12. **Bierman, E. L., (1992):** George Lyman Duff Memorial Lecture. Atherogenesis in diabetes. *Arterioscler Thromb.* 12:647-656.

13. **Boaz, M., Smetana, S., Weinstein, T., Matas, Z., Gaftor, U., Iaina, A., Knecht, A., Weissgarten, Y., Brunner, D., Fainaru, M. and Green, M. S., (2000):** Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 356:1213-1218.

14. **Bonnefont-Rousselot, D., Lehmann, E., Jaudon, M. C., Delattre, J., Perrone, B. and Rechke, J. P., (2000):** Blood oxidative stress and lipoprotein

oxidizability in haemodialysis patients: effect of the use of a vitamin E-coated dialysis membrane. *Nephrol Dial Transplant*. 15:2020-2028.

15. **Brown, M. S. and Goldstein, J. L., (1986):** A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*. 232:34-47.

16. **Bui, M. N., Sack, M. N., Moutsatsos, G., Lu, D. Y., Katz, P., McCown, R., Breall, J. A. and Rackley, C. E., (1996):** Autoantibody titers to oxidized low-density lipoprotein in patients with coronary atherosclerosis. *Am Heart J*. 131:663-667.

17. **Canaud, B., Cristol, J., Morena, M., Leray-Moragues, H., Bosc, J. and Vaussenat, F., (1999):** Imbalance of oxidants and antioxidants in haemodialysis patients. *Blood Purif*. 17:99-106.

18. **Carr, A. C., Zhu, B. Z. and Frei, B., (2000):** Potential antiatherogenic mechanisms of ascorbate (vitamin C) and α -tocopherol (vitamin E). *Circ Res*. 87:349-354.

19. **Cheung, M. C., Zhao, X. Q., Chait, A., Albers, J. J. and Brown, B. G., (2001):** Antioxidant supplements block the response of HDL to simvastatin-niacin therapy in patients with coronary artery disease and low HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 21:1320-1326.

20. **Collins, R., Peto, R. and Armitage, J., (2002):** The MRC/BHF Heart Protection Study: preliminary results. *Int J Clin Pract*. 56:53-56.

21. **Cortese, C., Bernardini, S. and Motti, C., (2000):** Atherosclerosis in light of the evidence from large statin trials. *Ann Ital Med Int*. 15:103-107.

22. **Craig, W. Y., Neveux, L. M., Palomaki, G. E., Cleveland, M. M. and Haddow, J. E., (1998):** Lipoprotein(a) as a risk factor for ischemic heart disease: metaanalysis of prospective studies. *Clin Chem*. 44(11):2301-2306.

23. **Craig, W. Y., Poulin, S. E., Nelson, C. P. and Ritchie, R. F., (1994):** ELISA of IgG antibody to oxidized low-density lipoprotein: Effects of blocking buffer and method of data expression. *Clin Chem*. 40:882-888.

24. **Craig, W. Y., Raycheva, S. E., Poulin, S. E. and Ritchie, R. F., (1999):** Effect of low-density lipoprotein (LDL) antigen source on an enzyme-linked immunosorbent assay for autoantibodies against oxidized LDL. *Ann Clin Biochem*. 36:333-339.

25. **Crawford, R. S., Kirk, E. A., Rosenfeld, M. E., LeBoeuf, R. C. and Chait, A., (1998):** Dietary antioxidants inhibit development of fatty streak lesions in the LDL receptor-deficient mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 18:1506-1513.
26. **Cui, Y., Blumenthal, R. S., Flaws, J. A., Whiteman, M. K., Langenberg, P., Bachorik, P. S. and Bush, T. L., (2001):** Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med.* 161:1413-1419.
27. **Cullen, P., von Eckardstein, A. and Assmann, G., (1998):** Diagnosis and management of new cardiovascular risk factors. *Eur Heart J.* 19(suppl O): O13-19.
28. **Davies, M. J. and Woolf, N., (1993):** Atherosclerosis: What is it and why does it occur? *Br Heart J.* 69:S3-S11.
29. **Dengel, D. R., Galecki, A. T., Hagberg, J. M. and Pratley, R. E., (1998):** The independent and combined effects of weight loss and aerobic exercise on blood pressure and oral glucose tolerance in older men. *Am J Hypertens.* 11:1405-1412.
30. **Downs, J. R., Clearfield, M., Weis, S., Whitney, E., Shapiro, D. R., Beere, P. A., Langendorfer, A., Stein, E. A., Kruyer, W. and Gotto, A. M. Jr., (1998):** Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA.* 279:1615-1622.
31. **Dujovne, C. A., Chremos, A. N., Pool, J. L., Schnaper, H., Bradford, R. H., Shear, C. L., Higgins, J., Downton, M., Franklin, F. A., Nash, D. T., Gould, A. L. and Langendorfer, A., (1991):** Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results: IV. Additional perspectives on the tolerability of lovastatin. *Am J Med.* 91:25S-30S.
32. **Egashira, K., Hirooka, Y., Kai, H., Sugimachi, M., Suzuki, S., Inou, H. and Takeshita, A., (1994):** Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation.* 89:2519-2524.
33. **Endo A., (1992):** The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res.* 33:1569-1582.

34. **Endo, A., Kuroda, M. and Tsujita, Y., (1976):** ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinum*. *J Antibiot.* 29:1346-1348.
35. **Enstrom, J. E., Kanim, L. E. and Klein, M. A., (1992):** Vitamin C intake and mortality among a sample of the United States population. *Epidemiology.* 3:194-202.
36. **Esterbauer, H., Gebicki, J., Puhl, H. and Jurgens, G., (1992):** The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radic Biol Med.* 13: 341-390.
37. **Farnier, M. and Davignon, J., (1998):** Current and future treatment of hyperlipidemia: the role of statins. *Am J Cardiol.* 82:3J-10J.
38. **Frost, P. H. and Havel, R. J., (1998):** Rationale for use of non-high-density lipoprotein cholesterol rather than low-density lipoprotein cholesterol as a tool for lipoprotein cholesterol screening and assessment of risk and therapy. *Am J Cardiol.* 81:26B-31B.
39. **Fust, G., Szondy, E., Szekely, J., Nanai, I. and Gero, S., (1978):** Studies on the occurrence of circulating immune complexes in vascular disease. *Atherosclerosis.* 29:181-190.
40. **Fuster, V., (1994):** Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation.* 90:2126-2146.
41. **Fuster, V., Fayad, Z. A. and Badimon, J. J., (1999):** Acute coronary syndromes: biology. *Lancet.* 353(suppl 2):SII5-9.
42. **Galli, F., Varga, Z., Balla, J., Ferraro, B., Canestrari, F., Floridi, A., Kakuk, G. and Buoncristiani, U., (2001):** Vitamin E, lipid profile, and peroxidation in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl.* 78:48-54.
43. **Gardner, C. D., Fortmann, S. P. and Krauss, R. M., (1996):** Association of small low-density lipoprotein particles with incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA.* 276:875-881.
44. **George, J., Harats, D., Bakshi, E., Adler, Y., Leny, Y., Gilburd, B. and Shoenfeld, Y., (1999):** Anti-oxidized low density lipoprotein antibody determination as a predictor of restenosis following percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Immunol Lett.* 68:263-266.

45. **Gerardi, G., Usberti, M., Martini, G., Albertini, A., Sugherini, L., Pompella, A. and Di, L. D., (2002):** Plasma total antioxidant capacity in hemodialyzed patients and its relationships to other biomarkers of oxidative stress and lipid peroxidation. *Clin Chem Lab Med.* 40:104-110.
46. **Gey, K. F., (1990):** The antioxidant hypothesis of cardiovascular disease: epidemiology and mechanisms. *Biochem Soc Trans.* 18:1041-1045.
47. **Giles, W. H., Croft, J. B., Greenlund, K. J., Ford, E. S. and Kittner, S. J., (2000):** Association between total homocyst(e)ine and the likelihood for a history of acute myocardial infarction by race and ethnicity: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am Heart J.* 139:446-453.
48. **Grundy, S. M., Pasternak, R., Greenland, P., Smith, S. Jr. and Fuster, V., (1999):** Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation.* 100:1481-1492.
49. **Haffner, S. M., Lehto, S., Ronnemaa, T., Pyorala, K. and Laakso, M., (1998):** Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 339:229-234.
50. **Hamilton-Craig, I., (2001):** Statin-associated myopathy. *Med J Aust.* 175:486-489.
51. **Heinecke, J. W., (1997):** Pathways for oxidation of low density lipoprotein by myeloperoxidase: tyrosyl radical, reactive aldehydes, hypochlorous acid and molecular chlorine. *Biofactors.* 6:145-155.
52. **Hennekens, C. H., Buring, J. E., Manson, J. E., Stampfer, M., Rosner, B., Cook, N. R., Belanger, C., LaMotte, F., Gaziano, J. M., Ridker, P. M., Willett, W. and Peto, R., (1996):** Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 334:1145-1149.
53. **Hennekens, C. H., Dyken, M. L. and Fuster, V., (1997):** Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 96:2751-2753.

54. **Hoogerbrugge, N., Kerkhofs, L. G. and Jansen, H., (1998):** Gemfibrozil decreases autoantibodies against oxidized low-density lipoprotein in men with combined hyperlipidaemia. *J Intern Med.* 243: 355-359.
55. **Hsu, I., Spinler, S. A. and Johnson, N. E., (1995):** Comparative evaluation of the safety and efficacy of HMG-CoA reductase inhibitor monotherapy in the treatment of primary hypercholesterolemia. *Ann Pharmacother.* 29:743-759.
56. **Hulley, S. B., Rosenman, R. H., Bawol, R. D., and Brand, R. J., (1980):** Epidemiology as a guide to clinical decisions: The association between triglyceride and coronary heart disease. *N Engl J Med.* 302: 1383-1389.
57. **Islam, K. N., O'Byrne, D., Devaraj, S., Palmer, B., Grundy, S. M. and Jialal, I., (2000):** Alpha-tocopherol supplementation decreases the oxidative susceptibility of LDL in renal failure patients on dialysis therapy. *Atherosclerosis.* 150:217-224.
58. **Jacques, P. F., Selhub, J., Bostom, A. G., Wilson, P. W. and Rosenberg, I. H., (1999):** The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med.* 340: 1449-1454.
59. **Kannel, W. B., (1997):** Influence of fibrinogen on cardiovascular disease. *Drugs.* 54(suppl 3):32-40.
60. **Koenig, W., Sund, M., Frohlich, M., Fischer, H. G., Lowel, H., Doring, A., Hutchinson, W. L. and Pepys, M. B., (1999):** C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation.* 99:237-242.
61. **Krauss, R. M., (1998):** Atherogenicity of triglyceride-rich lipoproteins. *Am J Cardiol .* 81:13B-17B.
62. **Krauss, R. M., Eckel, R. H, Howard, B., Appel, L. J., Daniels, S. R., Deckelbaum, R. J., Erdman, J. W. Jr., Kris-Etherton, P., Goldberg, I. J., Kotchen, T. A., Lichtenstein, A. H., Mitch, W. E., Mullis, R., Robinson, K., Wylie-Rosett, J., St. Jeor, S., Suttie, J., Tribble, D. L. and Bazzarre, T. L., (2000):** AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation.* 102:2284-2299.

63. **Kushi, L. H., Folsom, A. R., Prineas, R. J., Mink, P. J., Wu, Y. and Bostick, R. M., (1996):** Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 334:1156-1162.
64. **Lacoste, L., Lam, J. Y., Hung, J., Letchacovski, G., Solymoss, C. B. and Waters, D., (1995):** Hyperlipidemia and coronary disease. Correction of the increased thrombogenic potential with cholesterol reduction. *Circulation.* 92:3172-3177.
65. **Larsen, M. L. and Illingworth, D. R., (1994):** Drug treatment of dyslipoproteinemia. *Med Clin North Am.* 78:225-245.
66. **Law, M. R. and Wald, N. J., (1994):** An ecologic study of serum cholesterol and ischaemic heart disease between 1950 and 1990. *Eur J Clin Nutr.* 48:305-325.
67. **Lehtimäki, T., Lehtinen, S., Solakivi, T., Nikkila, M., Jaakkola, O., Jokela, H., Ylä-Herttuala, S., Luoma, J. S., Koivula, T. and Nikkari, T., (1999):** Autoantibodies against oxidized low density lipoprotein in patients with angiographically verified coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 19:23-27.
68. **Li, R., Bensen, J. T., Hutchinson, R. G., Province, M. A., Hertz-Picciotto, I., Sprafka, J. M. and Tyroler, H. A., (2000):** Family risk score of coronary heart disease (CHD) as a predictor of CHD: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study and the NHLBI family heart study. *Genet Epidemiol.* 18:236-250.
69. **Lopes-Virella, M. F. and Virella, G., (1994):** Atherosclerosis and autoimmunity. *Clin Immunol Immunopathol.* 73:155-167.
70. **Maccarrone, M., Meloni, C., Manca-di-Villahermosa, S., Cococetta, N., Casciani, C. U., Finazzi-Agro, A. and Taccone-Gallucci, M., (2001):** Vitamin E suppresses 5-lipoxygenase-mediated oxidative stress in peripheral blood mononuclear cells of hemodialysis patients regardless of administration route. *Am J Kidney Dis.* 37:964-969.
71. **Maggi, E., Chiesa, R., Melissano, G., Castellano, R., Astore, D., Grossi, A., Finardi, G. and Bellomo, G., (1994):** LDL oxidation in patients with severe carotid atherosclerosis. A study of in vitro and in vivo oxidation markers. *Arterioscler Thromb.* 14:1892-1899.

72. **Maggi, E., Finardi, G., Poli, M., Bollati, P., Filipponi, M., Stefano, P. L., Paolini, G., Grossi, A., Clot, P., Albano, E., (1993):** Specificity of autoantibodies against oxidized LDL as an additional marker for atherosclerotic risk. *Coron Artery Dis.* 4:1119-1122.

73. **Maggi, E., Marchesi, E., Ravetta, V., Martignoni, A., Finardi, G. and Bellomo, G., (1995):** Presence of autoantibodies against oxidatively modified low-density lipoprotein in essential hypertension: a biochemical signature of an enhanced in vivo low-density lipoprotein oxidation. *J Hypertens.* 13:129-138.

74. **Maggi, E., Perani, G., Falaschi, F., Frattoni, A., Martignoni, A., Finardi, G., Stefano, P. L., Simeone, F., Paolini, G., DeVecchi, E., Grossi, A. and Bellomo, G., (1994):** Autoantibodies against oxidised low-density lipoproteins in patients with coronary atherosclerosis. *Presse Med.* 23:1158-1162.

75. **Malinow, M. R., Bostom, A. G. and Krauss, R. M., (1999):** Homocyst(e)ine, diet, and cardiovascular diseases: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation.* 99:178-182.

76. **Marcovina, S. M., Hegele, R. A. and Koschinsky, M. L., (1999):** Lipoprotein(a) and coronary heart disease risk. *Curr Cardiol Rep.* 1:105-111.

77. **Miettinen, H., Lehto, S., Salomaa, V., Mahonen, M., Niemela, M., Haffner, S. M., Pyorala, K. and Tuomilehto, J., for the FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group, (1998):** Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. *Diabetes Care.* 21:69-75.

78. **Miller, M., Aiello, D., Pritchard, H., Friel, G. and Zeller, K., (1998):** Apolipoprotein A-I (Zavalla) (Leu159-Pro): HDL cholesterol deficiency in a kindred associated with premature coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 18: 1242-1247.

79. **Mironova, M., Virella, G. and Lopes-Virella, M. F., (1996):** Isolation and characterization of human antioxidized LDL autoantibodies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 16:222-229.

80. **Morena, M., Cristol, J. P. and Canaud, B., (2000):** Why hemodialysis patients are in a prooxidant state? What could be done to correct the pro/antioxidant imbalance. *Blood Purif.* 18: 191-199.

81. **Napoli, C., Ambrosio, G., Palumbo, G., Elia, P. P. and Chiariello, M., (1991):** Human low-density lipoproteins are peroxidized by free radicals via chain reactions triggered by the superoxide radical. *Cardiologia*. 36:527-532.

82. **National Cholesterol Education Program, (2001):** Third report of the expert panel on detection evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary. *JAMA*. 285:2486-2497.

83. **National Cholesterol Education Program, (1994):** Second report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation*. 89:1333-1445.

84. **National Institutes of Health, (1998):** Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults - the evidence report. *Obes Res*. 6:51S-209S.

85. **Navab, M., Hama, S. Y., Anantharamaiah, G. M., Hassan, K., Hough, G. P, Watson, A. D., Reddy, S. T., Sevanian, A., Fonarow, G. C. and Fogelman, A. M., (2000b):** Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: Steps 2 and 3. *J Lipid Res* 41:1495-1508.

86. **Navab, M., Hama, S. Y., Cooke, C. J., Anantharamaiah, G. M., Chaddha, M., Jin, L., Subbanagounder, G., Faull, K. F., Reddy, S. T., Miller, N. E. and Fogelman, A. M., (2000a):** Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: Step 1. *J Lipid Res*. 41:1481-1494.

87. **Nawrocki, J. W., Weiss, S. R., Davidson, M. H., Sprecher, D. L., Schwartz, S. L., Lupien, P. J., Jones, P. H., Haber, H. E. and Black D. M., (1995):** Reduction of LDL cholesterol by 25% to 60% in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 15:678-682.

88. **Negre-Aminou, P., van Vliet, A. K., van Erck, M., van Thiel, G. C., van Leeuwen, R. E. and Cohen, L. H., (1997):** Inhibition of proliferation of human smooth muscle cells by various HMG-CoA reductase inhibitors; comparison with other human cell types. *Biochim Biophys Acta*. 1345:259-268.

89. **Nishizawa, Y., Shoji, T., Tabata, T., Inoue, T. and Morii, H., (1999):** Effects of lipid-lowering drugs on intermediate-density lipoprotein in uremic patients. *Kidney Int Suppl*. 71:134-136.

90. **O'Driscoll, G., Green, D. and Taylor R. R., (1997):** Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation*. 95:1126-1131.
91. **O'Byrne, D., Devaraj, S., Islam, K. N., Collazo, R., McDonald, L., Grundy, S. and Jialal, I., (2001):** Low-density lipoprotein (LDL)-induced monocyte-endothelial cell adhesion, soluble cell adhesion molecules, and autoantibodies to oxidized-LDL in chronic renal failure patients on dialysis therapy. *Metabolism*. 50:207-215.
92. **Orem, A., Cimsit, G., Deger, O., Vanizor, B. and Karahan, S. C., (1999):** Autoantibodies against oxidatively modified low-density lipoprotein in patients with Behcet's disease. *Dermatology*. 198:243-246.
93. **Parthasarathy, S., Santanam, N., Ramachandran, S. and Meilhac, O., (1999):** Oxidants and antioxidants in atherogenesis: an appraisal. *J Lipid Res*. 40:2143-2153.
94. **Patel, R. P. and Darley-Usmar, V. M., (1996):** Using peroxynitrite as oxidant with low-density lipoprotein. *Methods Enzymol*. 269:375-384.
95. **People's Republic of China-United States Cardiovascular and Cardiopulmonary Epidemiology Research Group, (1992):** An epidemiological study of cardiovascular and cardiopulmonary disease risk factors in four populations in the People's Republic of China. Baseline report from the P.R.C.-U.S.A. Collaborative Study. *Circulation*. 85:1083-1096.
96. **Reaven, G. M., (1988):** Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 37:1595-1607.
97. **Reaven, G. M., (1995):** Characteristics of metabolic syndrome X. *Endocr Metab*. 2(Suppl B):37-42.
98. **Reaven, P. D. and Witztum, J. L., (1996):** Oxidized low density lipoproteins in atherogenesis: Role of dietary modification. *Annu Rev Nutr*. 16:51-71.
99. **Refsum, H., Ueland, P. M., Nygard, O. and Vollset, S. E., (1998):** Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med*. 49:31-62.
100. **Saarelainen, S., Lehtimäki, T., Jaakkola, O., Poussa, T., Nikkila, M., Solakivi, T. and Nieminen, M. M., (1999):** Autoantibodies against oxidised low-density lipoprotein in patients with obstructive sleep apnoea. *Clin Chem Lab Med*. 37:517-520.

101. **Sacks, F. M., Pfeffer, M. A., Moye, L. A., Rouleau, J. L., Rutherford, J. D., Cole, T. G., Brown, L., Warnica, J. W., Arnold, J. M., Wun, C. C., Davis, B. R. and Braunwald, E., (1996):** The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med.* 335:1001-1009.
102. **Salonen, J. T., Yla-Herttuala, S., Yamamoto, R., Butler, S., Korpela, H., Salonen, R., Nyysönen, K., Palinski, W. and Witztum, J. L., (1992):** Autoantibody against oxidised LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet.* 339:883-887.
103. **Sambrano, G. R., Parthasarathy, S. and Steinberg, D., (1994):** Recognition of oxidatively damaged erythrocytes by a macrophage receptor with specificity for oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA.* 91:3265-3269.
104. **Sasahara, M., Raines, E. W., Chait, A., Carew, T. E., Steinberg, D., Wahl, P. W. and Ross, R., (1994):** Inhibition of hypercholesterolemia-induced atherosclerosis in the nonhuman primate by probucol. I. Is the extent of atherosclerosis related to resistance of LDL to oxidation? *J Clin Invest.* 94:155-164.
105. **Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, (1994):** Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 344:1383-1389.
106. **Scanu, A. M., (1992):** Genetic basis and pathophysiological implications of high plasma Lp(a) levels. *J Intern Med.* 231:679-683.
107. **Schaefer, E. J., Lamon-Fava, S., Ordovas, J. M., Cohn, S. D., Schaefer, M. M., Castelli, W. P. and Wilson, P. W. F., (1994):** Factors associated with low and elevated plasma high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels in the Framingham Offspring Study. *J Lipid Res.* 35:871-882.
108. **Staprans, I., Rapp, J. H., Pan, X. M. and Feingold, K. R., (1996):** Oxidized lipids in the diet are incorporated by the liver into very low density lipoprotein in rats. *J Lipid Res.* 37:420-430.

109. **Steinberg, D., Parthasarathy, S., Carew, T. E., Khoo, J. C. and Witztum, J. L., (1989):** Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *New Engl J Med.* 320:915-924.
110. **Szondy, E., Lengyel, E., Mezey, Z., Fust, G. and Gero, S., (1985):** Occurrence of anti-low density lipoprotein antibodies and circulating immune complexes in aged subjects. *Mech Ageing Dev.* 29:117-123.
111. **Takata, K., Saku, K., Ohta, T., Takata, M., Bai, H., Jimi, S., Liu, R., Sato, H., Kajiyama, G. and Arakawa K., (1995):** A new case of ApoA-I deficiency showing codon 8 nonsense mutation of the ApoA-I gene without evidence of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 15:1866-1874.
112. **Tall, A. R., (1998):** An overview of reverse cholesterol transport. *Eur Heart J.* 19(suppl A):A31-A35.
113. **Tepsic, V., Ristic, V., Perunicic, G., Rasic, Z., Pljesa, S., Bokan, L. and Rankovic, N., (1997):** Lipid status in patients on a chronic hemodialysis program. *Med Pregl.* 50:45-47.
114. **Tertov, V. V., Orekhov, A. N., Kacharava, A. G., Sobenin, I. A., Perova, N. V. and Smirnov, V. N., (1990).** Low density lipoprotein-containing circulating immune complexes and coronary atherosclerosis. *Exp Mol Pathol.* 52:300-308.
115. **Tietz, N. W., (1976):** Fundamentals of Clinical Chemistry. W. B. Saunders Company. Philadelphia, London, Toronto.
116. **Tracy, R. P., Psaty, B. M., Macy, E., Bovill, E. G., Cushman, M., Cornell, E. S. and Kuller, L. H., (1997):** Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 17:2167-2176.
117. **Treasure, C. B., Klein, J. L., Weintraub, W. S., Talley, J. D., Stillabower, M. E., Kosinski, A. S., Zhang, J., Boccuzzi, S. J., Cedarholm, J. C., and Alexander, R. W., (1995):** Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 332:481-487.

118. **Turk, Z., Mrzljak, V., Turk, N. and Metelko, Z., (1999):** Changes of autoantibodies against oxidatively modified low density lipoproteins during long-term LDL-apheresis. *Diabetes Nutr Metab.* 12: 413-417.
119. **van Boven, A. J., Jukema, J. W., Zwinderman, A. H., Crijns, H. J., Lie, K. I. and Bruschke, A. V., (1996):** Reduction of transient myocardial ischemia with pravastatin in addition to the conventional treatment in patients with angina pectoris. REGRESS Study Group. *Circulation.* 94:1503-1505.
120. **van de Vijver, L. P., Steyger, R., van Poppel, G., Boer, J. M., Kruijssen, D. A., Seidell, J. C. and Princen, H. M., (1996):** Autoantibodies against MDA-LDL in subjects with severe and minor atherosclerosis and healthy population controls. *Atherosclerosis.* 122:245-253.
121. **van den Hoogen, P. C., Feskens, E. J., Nagelkerke, N. J., Menotti, A., Nissinen, A. and Kromhout, D., (2000):** The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. *N Engl J Med.* 342:1-8.
122. **Vasan, R. S., Larson, M. G., Leip, E. P., Evans, J. C., O'Donnell, C. J., Kannel, W. B. and Levy, D., (2001):** Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 345:1291-1297.
123. **Virella, G., Virella, I., Leman, R. B., Pryor, M. B. and Lopes-Virella, M. F., (1993):** Anti-oxidized low-density lipoprotein antibodies in patients with coronary heart disease and normal healthy volunteers. *Int J Clin Lab Res.* 23:95-101.
124. **Wassmann, S., Laufs, U., Muller, K., Konkol, C., Ahlbory, K., Baumer, A. T., Linz, W., Bohm, M. and Nickening, G., (2002):** Cellular antioxidant effects of atorvastatin in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 22:300-305.
125. **Watts, G. F., (1994):** Lipid lowering therapy and regression of atherosclerosis. *Endocrinol Metab.* 1:71-87.
126. **Wilson, P. W., D'Agostino, R. B., Levy, D., Belanger, A. M., Silbershatz, H. and Kannel, W. B., (1998):** Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 97:1837-1847.
127. **Windaus, A., (1910):** Uber den gehalt normaler und atheromatoser aorten an cholesterin und cholesterinestren. *Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem.* 67:174-176.

128. **Witztum, J. L., (1994):** The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet*. 344: 793-795.
129. **Wood, D., De Backer, G., Faergeman, O., Graham, I., Mancina, G. and Pyorala, K., (1998):** Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis*. 140:199-270.
130. **Wu, J. T. and Wu, L. L., (1997):** Autoantibodies against oxidized LDL. A potential marker for atherosclerosis. *Clin Lab Med*. 17:595-604.
131. **Wu, R., Nityanand, S., Berglund, L., Lithell, H., Holm, G. and Lefvert, A. K., (1997):** Antibodies against cardiolipin and oxidatively modified LDL in 50-year-old men predict myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 17:3159-3163.
132. **Wu, Y. J., Hong, C. Y., Lin, S. J., Wu, P. and Shiao, M. S., (1998):** Increase of vitamin E content in LDL and reduction of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits by a water-soluble antioxidant-rich fraction of *Salvia miltiorrhiza*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 18:481-486.
133. **Yla-Herttuala, S., Palinski, W., Butler, S. W., Picard, S., Steinberg, D. and Witztum, J. L., (1994):** Rabbit and human atherosclerotic lesions contain IgG that recognizes epitopes of oxidized LDL. *Arterioscler Thromb*. 14:32-40.

6. РЕЗИМЕ НА ПОСТИГНАТИТЕ РЕЗУЛТАТИ ОД ИСТРАЖУВАЧКАТА РАБОТА:

6.1. На македонски јазик

Во литературата постојат податоци за поврзаноста на високите серумски концентрации на автоантителата против оксидираните LDL честички (anti-oxLDL) со зголемениот ризик за коронарна артериска болест (КАБ), но се среќаваат и некои спротивни тврдења. Токму затоа целта на оваа студија беше да се утврди дали концентрациите на anti-oxLDL се повисоки кај пациентите (мажи и жени) со напреднати атероматозни промени на коронарните артерии кои се селектирани за

реваскуларизација на миокардот во однос на здравите испитаници, како и влијанието на ловастатинот и антиоксидантната терапија врз anti-oxLDL.

Беа опфатени 40 пациенти со КАБ (20 мажи и 20 жени) и 40 здрави нормолипидемични испитаници, кои по пол и возраст одговараа на групата пациенти. Одредувани беа: вкупниот холестерол (CHOL), триацилглицеролите (TRIG), HDL-холестеролот (HDL), LDL-холестеролот (LDL), аполипопротеинот A1 (apoA1), аполипопротеинот B (apoB), липопротеинот (a) [Lp(a)], тоталниот антиоксидантен статус (TAOS), серумските хидропероксиди и anti-oxLDL.

Пациентите имаа сигнификантно повисоки концентрации на CHOL, TRIG, LDL и apoB и пониски концентрации на HDL и apoA1 во однос на контролните групи ($p < 0.01$ за сите параметри), како и сигнификантно повисоки концентрации на Lp(a), ($p < 0.05$). Помеѓу пациентите, жените имаа сигнификантно повисоки вредности на HDL и apoA1 ($p < 0.025$ за обата параметри). Жените со КАБ имаа сигнификантно повисоки серумски хидропероксиди во однос на контролната група ($p < 0.01$) и во однос на мажите со КАБ ($p < 0.01$). Исто така жените со КАБ имаа сигнификантно пониски вредности на TAOS во однос на контролната група ($p < 0.01$) и во однос на мажите со КАБ ($p < 0.025$), додека anti-oxLDL беа сигнификантно повисоки кај мажите со КАБ во однос на здравите испитаници од машки пол ($262 \pm 160 : 165 \pm 77$ mU/ml; $p < 0.05$). Помеѓу мажите со КАБ беше регистрирана позитивна корелација меѓу anti-oxLDL и односот apoB/apoA1 ($r = 0.52$; $p < 0.05$).

Терапијата со ловастатин кај 30 пациенти со примарна дислипидемија предизвика сигнификантно опаѓање на anti-oxLDL ($212 \pm 102 : 188 \pm 94$ mU/ml; $p < 0.01$), што не беше случај и со антиоксидантната терапија (500 mg витамин C и 100 mg витамин E) кај 20 пациенти на хемодијализа ($233 \pm 131 : 241 \pm 119$ mU/ml; $p > 0.05$).

Овие резултати говорат дека anti-oxLDL претставуваат маркер за степенот на атерогениот ризик, особено кај мажите. Половата разлика која се јавува кај пациентите со КАБ во однос на серумските

хидропероксида и anti-oxLDL може барем делумно да ја објасни половата разлика во однос на морбидитетот и морталитетот од КАБ. Терапијата со ловастатин, но не и антиоксидантната терапија, ги намалува концентрациите на anti-oxLDL.

6.2. На англиски јазик

Although there is increasing evidence that high serum concentrations of autoantibodies against oxidized LDL (anti-oxLDL) are connected with increased risk for coronary heart disease (CHD), there are some opposite findings. That is why the aim of this study was to find out whether the concentrations of anti-oxLDL were higher in patients (men and women) with advanced coronary atherosclerosis that were selected for myocardial revascularization than in healthy controls and to investigate the influence of lovastatin and antioxidant therapy on anti-oxLDL concentrations.

In the study were included 40 patients with CHD (20 men and 20 women) and 40, sex and age matched, healthy normolipidemic controls. We have measured: total cholesterol (CHOL), triacylglycerols (TRIG), HDL-cholesterol (HDL), LDL-cholesterol (LDL), apolipoprotein A1 (apoA1), apolipoprotein B (apoB), lipoprotein (a) [Lp(a)], total antioxidant status (TAOS), serum hydroperoxides and anti-oxLDL.

Patients had significantly higher concentrations of CHOL, TRIG, LDL and apoB and lower concentrations of HDL and apoA1 than controls ($p < 0.01$ for all parameters), as well as significantly higher concentrations of Lp(a), ($p < 0.05$). Among patients, women had significantly higher HDL and apoA1 than men ($p < 0.025$ for both parameters). Women with CHD had significantly higher serum hydroperoxides than controls ($p < 0.01$) and than men with CHD ($p < 0.01$). At the same time women with CHD had significantly lower levels of TAOS than controls ($p < 0.01$) and than men with CHD ($p < 0.025$), while anti-oxLDL were significantly higher in men with CHD than in controls ($262 \pm 160 : 165 \pm 77$ mU/ml; $p < 0.05$). Among men with CHD there was a positive correlation between anti-oxLDL and apoB/apoA1 ratio ($r = 0.52$; $p < 0.05$).

Lovastatin treatment induced significant lowering of anti-oxLDL (212 ± 102 : 188 ± 94 mU/ml; $p < 0.01$) in 30 patients with primary dyslipidemia. Antioxidant therapy (500 mg vitamin C and 100 mg vitamin E) did not change concentrations of anti-oxLDL in 20 patients on hemodialysis (233 ± 131 : 241 ± 119 mU/ml; $p > 0.05$).

From these results we conclude that anti-oxLDL can be considered as a marker for the atherogenic risk, especially in men. Sex difference for serum hydroperoxides and anti-oxLDL in patients with CHD could in part explain the sex difference of morbidity and mortality from CHD. Lovastatin, but not antioxidant treatment, lowers serum concentrations of anti-oxLDL.

6.3. КЛУЧНИ ЗБОРОВИ

6.3.1. На македонски јазик

статин, ловастатин, оксидативен стрес, автоантитела против оксидирани LDL честички, дислипидемија, коронарна артериска болест, хемодијализа.

6.3.2. На англиски јазик

statin, lovastatin, oxidative stress, autoantibodies against oxidized LDL particles, dyslipidemia, coronary heart disease, hemodialysis.

7. ЗНАЧАЈНИ НАУЧНИ СОЗНАНИЈА ЗДОБИЕНИ СО РЕАЛИЗАЦИЈАТА НА ПРОЕКТОТ:

Реализацијата на нашиот научноистражувачки проект резултираше со бројни сознанија, кои можат да бидат сумирани во форма на 23 заклучоци.

1. Пациентите со КАБ, без оглед на полот, имаат сигнификантно повисоки серумски концентрации на

вкупниот холестерол, триацилглицеролите, LDL-холестеролот и nonHDL-холестеролот, како и сигнификантно пониски концентрации на HDL-холестеролот во однос на здравите, нормолипидемични испитаници, за кои беше прифатен критериумот за нормолипидемичност препорачан од Американската Национална Програма за Холестерол.

2. Жените со КАБ имаат сигнификантно повисоки серумски концентрации на холестеролот во заштитната HDL фракција во однос на мажите со истата патологија.
3. За пациентите со КАБ се карактеристични сигнификантно пониски серумски концентрации на аполипопротеинот A1, значително повисоки концентрации на аполипопротеинот В како и значително повисоки вредности на аполипопротеинскиот фактор на ризик во однос на здравите испитаници.
4. Кај пациентите со КАБ постои полова разлика во однос на серумските концентрации на аполипопротеинот A1, при што повисоки вредности се регистрираат кај пациентите од женски пол.
5. Концентрациите на липопротеинот (a), како генетски детерминиран фактор на ризик, се сигнификантно повисоки кај пациентите со КАБ во однос на здравите испитаници.
6. Жените со КАБ селектирани за реваскуларизација на миокардот имаат сигнификантно повисоки концентрации на серумските хидропероксиди во однос на здравите испитанички, што не е случај и со пациентите од машки пол.
7. Оксидативниот статус кај жените со КАБ е сигнификантно понеповолен во однос на соодветната група од машки пол.
8. Автоимуниот карактер на КАБ поинтензивно се манифестира кај пациентите од машки пол, кои имаат

- сигнификантно повисоки серумски концентрации на anti-oxLDL во однос на машката контролна група.
9. Во рамките на групата мажи со КАБ, но не и во рамките на останатите групи испитаници, постои статистички сигнификантна позитивна корелација помеѓу концентрациите на anti-oxLDL и вредностите на аполипопротеинскиот фактор на ризик.
 10. За пациентите на хемодијализа е карактеристична атерогена дислипидемија која се манифестира со сигнификантно повисоки серумски концентрации на триацилглицеролите, со сигнификантно пониски концентрации на холестеролот во HDL фракцијата, како и со сигнификантно повисоки вредности на аполипопротеинскиот фактор на ризик во однос на здравите испитаници.
 11. Во однос на концентрациите на холестеролот во HDL фракцијата, полова разлика постои и кај пациентите на хемодијализа, при што повисоки концентрации се регистрирани кај хемодијализните болни од женски пол.
 12. Оксидативниот статус кај пациентите на хемодијализа од двата пола е исклучително неповолен, што се манифестира со сигнификантно повисоките концентрации на серумските хидропероксиди во однос на здравите испитаници.
 13. Концентрацијата на автоантителата против оксидираните LDL честички е значајно повисока кај мажите на хемодијализа во однос на машката контролна група, што не е случај и со хемодијализните болни од женски пол во однос на женската контролна група.
 14. Терапијата со ловастатин предизвикува сигнификантно опаѓање на концентрациите на вкупниот холестерол, триацилглицеролите, LDL-холестеролот и nonHDL-холестеролот, како и сигнификантно зголемување на

- концентрациите на HDL-холестеролот кај пациентите со примарна дислипидемија.
15. Ловастатинот предизвикува сигнификантно опаѓање на серумските концентрации на аполипопротеинот В, како и на вредностите на аполипопротеинскиот фактор на ризик кај третираните пациенти.
 16. Зголемувањето на серумските концентрации на аполипопротеинот А1, кое е резултат на делувањето на ловастатинот не е статистички сигнификантно.
 17. Ловастатинот не предизвикува значајни промени на серумските концентрации на липопротеинот (а).
 18. Ловастатинот поседува благо антиоксидантно дејство, кое се манифестира со умерено, но статистички значајно подобрување на тоталниот антиоксидантен статус и намалување на концентрациите на серумските хидропероксиди кај третираните пациенти.
 19. Концентрациите на anti-oxLDL благо, но статистички сигнификантно опаѓаат како резултат на делувањето на ловастатинот.
 20. Антиоксидантната терапија (500 mg витамин С и 100 mg витамин Е) нема сигнификантно влијание врз одредуваните параметри од липидниот статус кај хемодијализните болни.
 21. Третманот со витамин С и витамин Е предизвикува значително и статистички сигнификантно опаѓање на концентрациите на серумските хидропероксиди кај пациентите на хемодијализа.
 22. Не е регистрирана статистички значајна промена на серумските концентрации на anti-oxLDL кај пациентите на хемодијализа како резултат на применетата антиоксидантна терапија.
 23. Двата параметри: серумските хидропероксиди и автоантителата против оксидираните LDL честички претставуваат идеално единство во детерминирањето, но и

понатамошното проучување на факторите на ризик кои се резултат на патолошкиот оксидативен статус и на автоимуниот карактер на атерогенезата.

Од сите овие заклучоци со своето научно значење се издвојува заклучокот за влијанието на ловастатинот врз титарот на anti-oxLDL, поради тоа што, според нашите сознанија, ова е прв податок од таков вид во светската научна литература, односно за прв пат ние го објавивме на стручниот собир National Cardiovascular Health Conference – Cardiovascular health for all, кој беше одржан во април 2002 година во Вашингтон.

8. КОРИСНИЦИ НА ИСТРАЖУВАЧКИТЕ РЕЗУЛТАТИ, НАЧИН НА ПРЕНЕСУВАЊЕ И ПРИМЕНА НА ИСТИТЕ:

Како што претходно беше истакнато, резултатите кои се добиени во текот на изработката на овој научноистражувачки проект имаат како фундаментално, така и апликативно значење.

Несомнено е дека сознанието за влијанието на терапијата со ловастатин врз титарот на автоантителата против оксидираните LDL честички, кое е еден од најзначајните резултати од овој проект, претставува значаен придонес кон современата наука за разјаснување на дел од комплексните механизми кои се вклучени во процесот на атеросклерозата. Со посредство на Интернет ова сознание е достапно до научниците од целиот свет кои се занимават со оваа проблематика. Исто така, ова сознание е презентитано и на неколку стручни собири во земјата и во странство.

Покрај фундаменталното, резултатите од овој научноистражувачки проект имаат и практично значење. Најпрвин, во текот на истражувањето беа воведени методите за одредување на концентрациите на автоантителата против оксидираните LDL честички и на серумските хидропероксида. Овие методи се одликуваат со релативно едноставно изведување, но и со извонредни аналитички

карактеристики, што ги прави лесно применливи во клиничката пракса. Нивната примена, се разбира заедно со останатите методи кои се користени во текот на истражувањето, овозможува рана идентификација на пациентите со висок атероген ризик и интензивна липидна пероксидација и рано превземање на соодветни терапевтски мерки. Понатаму, во текот на работата со дислипидемичните пациенти се наметна потребата од нивна едукација за промени во начинот на исхраната и на животниот стил воопшто. Ова резултираше со изработка на една брошура наменета токму за оваа група пациенти, која се користи од страна на дел од лекарите во Воената болница. И конечно, резултатите од нашето истражување кои покажаа дека антиоксидантниот третман има исклучително поволно влијание врз оксидативниот статус кај хемодијализните болни, би можеле во иднина успешно да се применуваат во клиничката пракса. Воведената метода за одредување на серумските хидропероксиди овозможува лесно идентификување на оние пациенти од одделот за хемодијализа кај кои оксидативниот статус е изразито патолошки, ординирање на соодветна антиоксидантна терапија и подоцна, мониторинг на ефектите од истата.

9. ТЕХНОЛОШКИ ИНОВАЦИИ И ПАТЕНТИ

Во текот на истражувањето беа автоматизирани и оптимизирани две методи:

- методата за одредување на серумските концентрации на липопротеинот (a) беше аплицирана на автоматскиот биохемиски анализатор DIMENSION AR од фирмата DADE BEHRING;
- методата за одредување на тоталниот антиоксидантен статус беше аплицирана на автоматскиот биохемиски анализатор AUTOHUMALYZER 900 S од фирмата HUMAN.

10. МОЖНИ ЕКОНОМСКИ И КОМЕРЦИЈАЛНИ ЕФЕКТИ

Воведувањето на брзи и прецизни методи за проценка на степенот на атерогениот ризик и на интензитетот на липидната пероксидација овозможува навремено превземање на соодветни превентивни мерки (едукација за промена на стилот на живеење, примена на хиполипемии и/или антиоксидантна терапија), со што значително би се намалил морбидитетот и морталитетот кој е резултат на атеросклерозата. Сето ова, покрај здравствено, се разбира дека има и економско значење.

11. МЕЃУНАРОДНА СОРАБОТКА ОСТВАРЕНА ПРИ РЕАЛИЗАЦИЈАТА НА ПРОЕКТОТ

Во текот на реализацијата на проектот остварена е соработка со Биохемиската лабораторија при Универзитетот во Јанина (Грција), со Биохемиската лабораторија при Универзитетот во Анкара (Турција), како и со Лабораторијата при Здравствениот институт во Билтховен (Холандија).

12. ОБЈАВЕНИ РЕЗУЛТАТИ КОИ ПРОИЗЛЕГУВААТ ОД ИСТРАЖУВАЊТО:

- а) Оригинални научни трудови објавени во списанија во:**
земјата:
странство:

- б) Монографски публикации во:**
земјата: 1
странство:

- в) Трудови презентирани на научни собири во:**

земјата: 3

странство: 3

1. **Препораки за заштита на срцето и на крвните садови - брошура** наменета за пациенти со примарна дислипидемија.
2. **Ruskovska, T., Dimovska, J. and Vasileva, A., (2002):** Influence of lovastatin therapy on serum concentrations of autoantibodies against oxidized LDL in patients with severe primary dyslipidaemia. National Cardiovascular Health Conference – Cardiovascular health for all; Washington, 11 – 13. 04. 2002.
3. **Ruskovska, T., Vasileva, A., Dimovska, J. and Gjorgoski, I., (2002):** Autoantibodies against oxidized LDL in patients with coronary heart disease. 10th Meeting of the Balkan Clinical Laboratory Federation; Ohrid, 17 – 21. 09. 2002.
4. **Ruskovska, T., Vasileva, A., Stojkovski, V., Gjorgoski, I. and Dimovska J., (2003):** Lipoprotein (a) in patients with advanced coronary atherosclerosis. 15th European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine; Barcelona, 01 – 05. 06. 2003.
5. **Ruskovska, T., Stojkovski, V., Gjorgoski, I. and Dimovska, J., (2003):** Influence of lovastatin therapy on serum concentrations of autoantibodies against oxidized LDL. 15th European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine; Barcelona, 01 – 05. 06. 2003.
6. **Миленковски, Н. и Рушковска Т., (2003):** Мониторинг на терапија кај пациенти со примарна дислипидемија. 31ви стручен собир на медицински лаборанти и санитарни техничари; Охрид, 30. 09. - 04. 10. 2003; (книгата на апстракти е во печат).
7. **Илиќ, Е. и Рушковска Т., (2003):** Оксидативен статус кај пациенти на хемодијализа. 31ви стручен собир на медицински лаборанти и санитарни техничари; Охрид, 30. 09. - 04. 10. 2003; (книгата на апстракти е во печат).

Копии од објавените трудови се дадени во прилогот кој следува.

**13. МАГИСТЕРСКИ, ДОКТОРСКИ СТУДИИ,
СПЕЦИЈАЛИЗАЦИИ, УСОВРШУВАЊА, СТУДИСКИ
ПРЕСТОИ И КОРИСТЕЊЕ НА ЕКСПЕРТИ ВО ТЕКОТ НА
ИСТРАЖУВАЊЕТО:**

Во рамките на овој научноистражувачки проект, во декември 2002 година е одбранета докторската дисертација: “Влијание на ловастатинот врз оксидативниот стрес и врз IgG автоантителата против MDA-модифицираните LDL честички кај пациенти со дислипидемија” од кандидатот Татјана Рушковска.

**14. ИСТРАЖУВАЧКА ОПРЕМА НАБАВЕНА ВО ТЕКОТ НА
ИСТРАЖУВАЊЕТО:**

(Вид, марка, година на производство, намена, цена на чинење)

Во текот на ова истражување, за жал, не бевме во можност да набавиме нова истражувачка опрема.

**15. РЕКАПИТУЛАЦИЈА НА ПОТРОШЕНИТЕ СРЕДСТВА ЗА
РЕАЛИЗАЦИЈА НА ПРОЕКТОТ:
(по намени и извори на средства)**

а) Надомест за истражувачи-пензионери:

б) Непосредни материјални трошоци:

Потрошена енергија, материјали и сировини:	239 279
Патувања во земјата:	17 230
Патувања во странство:	133 748
Дневници, теренски додатоци и други надоместоци:	
Ангажирање на експерти:	
Производствени и непроизводствени услуги:	5 660
Одржување на научноистражувачка опрема:	1 750
Набавка на научноистражувачка литература:	21 429
Други трошоци:	10 000
Вкупно:	429 096*

в) Извори на средства:

Сопствено учество:

Учество на други институции:

Учество на меѓународни институции:

Учество на Министерство за образование и наука: 567 996

Вкупно: 567 996

* Остатокот од 138 900 ден. е задржан од страна на Природно-математичиот факултет како режиски трошоци на факултетот.

16. ПОВАЖНИ ЗАКЛУЧУВАЊА И НАСОКИ ЗА ПОНАТАМОШНИ ИСТРАЖУВАЊА КОИ ПРОИЗЛЕГУВААТ ОД ИСТРАЖУВАЧКИТЕ РЕЗУЛТАТИ:

Резултатите од овој научноистражувачки проект се во склад со податоците од литературата и говорат за постоење на значителни нарушувања на липидниот и оксидативниот статус кај пациентите со КАБ. Се разбира, во таков случај сосема логична е примената на терапија со хиполипемичи и антиоксиданси. При тоа, третманот со препаратите од групата на статини во изминативе години се докажа со своето комплексно делување, не само во насока на подобрување на липидниот статус кај пациентите, туку и врз стабилизирањето на ендотелната функција, што во крајна линија, се манифестира со намалување на инциденцата на акутните коронарни синдроми. Од друга страна, антиоксидантната терапија сè уште не наоѓа широка примена во превенцијата на КАБ, пред сè заради неконзистентните резултати од најновите големи научни студии. Токму затоа, современата наука сè повеќе се насочува кон проучување на полифенолните антиоксиданси, чија примена ветува многу повеќе во превенцијата на КАБ и на атеросклерозата воопшто отколку вообичаено користените антиоксиданси како што се витамините Е и С. Во оваа насока би можеле да бидат насочени и дел од нашите идни истражувања.

Иако досега многу е направено во насока на третманот на дислипидемиите и превенцијата на КАБ, сепак атеросклерозата сè уште претставува значаен здравствен проблем во светот, па поради тоа интензивно се истражуваат нови терапевтски пристапи кон ова заболување. Од аспект на вклученоста на имуните механизми во процесот на атерогенезата, а врз основа на резултатите од бројни експериментални истражувања, научниците размислуваат за два можни пристапи, и тоа:

1. имунизација и
2. имуномодулација.

Во поглед на имуномодулацијата, меѓу другото, во најновата научна литература се говори и за имуномодулаторниот ефект на статините, во кој контекст се и нашите резултати за влијанието на ловастатинот врз титарот на anti-oxLDL. Меѓутоа, постојат уште неколку други препарати чие имуномодулаторно дејство и евентуалното влијание врз степенот на атерогениот ризик допрва треба да се истражат.

И како што често може да се сретне во литературата која ја обработува оваа проблематика, ќе завршиме со констатацијата: “Пред нас стојат мошне интересни истражувачки години”.

17. ВЕРИФИКАЦИЈА НА ЗАВРШНИОТ ИЗВЕШТАЈ:

**-Одлуката на Научниот, Наставно-научниот, Стручниот орган за
прифаќање на завршниот извештај;**

(во прилог да се достави Одлуката):

бр. _____ од _____ година

Потпис на главниот истражувач: _____

Потпис на одговорното лице на институцијата: _____

Датум и печат: _____